

Aus der Universitäts-Frauenklinik in Frankfurt-Main

Direktor: Prof. Dr. O. Käser

---

# *Parenterale Fetterernährung in der Geburtshilfe*

Untersuchungen an der Plazenta nach intravenöser  
Fettinfusion unter der Geburt

Inaugural Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin  
der hohen medizinischen Fakultät der  
Johann-Wolfgang-Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von

Hanjörg Mager

aus

Darmstadt

Frankfurt am Main, 1965



Aus der Universitäts-Frauenklinik in Frankfurt-Main

Direktor: Prof. Dr. O. Käser

---

# *Parenterale Fetterernährung in der Geburtshilfe*

Untersuchungen an der Plazenta nach intravenöser  
Fettinfusion unter der Geburt

Inaugural Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin  
der hohen medizinischen Fakultät der  
Johann-Wolfgang-Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von

Hanjörg Mager

aus

Darmstadt

Frankfurt am Main, 1965

Dekan: Prof. Dr. H. Frick

Referent: Prof. Dr. L. Heller

Korreferent: Prof. Dr. A. Wacker

Mündliche Prüfung: 5. Okt. 1965



## Inhalts - Verzeichnis

|                                                                  | Seite |
|------------------------------------------------------------------|-------|
| I. BEGRÜNDUNG INTRAVENOSER FETTZUFUHR                            | 1     |
| II. LITERATURÜBERSICHT                                           | 2     |
| A. Entwicklung der intravenösen Anwendung von Fetten             | 2     |
| B. Probleme der parenteralen Fettinfusion                        | 6     |
| 1. Klinische Forderungen                                         | 6     |
| 2. Herstellungsverfahren                                         | 6     |
| 3. Nebenreaktionen                                               | 7     |
| C. Verwertung, Transport und Klärung infundierter Fette          | 9     |
| D. Postinfusionshyperlipämie                                     | 13    |
| E. Fettablagerungen im Gewebe                                    | 15    |
| F. Fettinfusion und Fettstoffwechsel während der Schwangerschaft | 17    |
| G. Diaplazentarer Fettstoffwechsel                               | 19    |
| H. Fragestellung                                                 | 20    |
| III. EXPERIMENTELLER TEIL                                        | 21    |
| A. Material und Methodik                                         | 21    |
| 1. Personenkreis und Untersuchungsmaterial                       | 21    |
| 2. Versuchsanordnung                                             | 22    |
| 3. Bestimmungsmethoden                                           | 23    |
| a. Gesamtlipide                                                  | 23    |
| b. Phosphatide                                                   | 24    |
| c. Stickstoff                                                    | 26    |
| d. Histologische Untersuchungen                                  | 27    |
| B. Ergebnisse                                                    | 27    |
| C. Diskussion                                                    | 30    |
| D. Zusammenfassung                                               | 33    |
| IV. LITERATURVERZEICHNIS                                         | 34    |



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41551901\\_0019](https://archive.org/details/IA41551901_0019)

Es gilt im allgemeinen als selbstverständlich, dass eine Ernährung auf oralem Wege erfolgt. Aber auch vom anderen Ende des Verdauungstraktes her ist eine Versorgung des Organismus mit lebensnotwendigen Nährstoffen möglich. Eine derartige "rektale" Ernährung kommt bei einer Blockierung der normalen Passage oberhalb des Dickdarmes infrage. Viel umwälzender ist jedoch die Möglichkeit, den gesamten Verdauungskanal bei der Nahrungszufuhr zu umgehen, und die essentiellen Bestandteile der täglichen Kost direkt dem Blut zuzuführen.

Diese "parenterale" Ernährung ist zu einer führenden Behandlungsmethode der Medizin geworden, denn jede Vitamininjektion und jede intravenöse Flüssigkeitszufuhr stellt bereits einen Akt parenteraler Ernährung dar.

#### I. BEGRÜNDUNG INTRAVENÖSER FETTZUFUHR.

Die klassische Form der parenteralen Ernährung im eigentlichen Sinn ist die seit 1896 gebrauchte Infusion isotonischer Glukoselösung. Eine intravenöse Zufuhr von Kalorien in Form von Kohlehydraten ist aber begrenzt, da die 5%-igen Lösungen weniger als 200 Kalorien pro Liter enthalten. Um den mittleren Tagesbedarf von 1500 Kalorien zu decken, würden 8 l Flüssigkeit benötigt werden. Mit konzentrierter 30%-iger Glukoselösung wäre es zwar möglich, in einem Flüssigkeitsvolumen von 1,5 l diese Kalorienmenge zu infundieren, doch führt der hohe osmotische Druck einer solchen Lösung zur Reizung der Venenwand und lässt eine ausreichende parenterale Ernährung wegen der entstehenden Thrombophlebitiden nicht zu (155).

Derselbe Einwand richtet sich gegen die Zufuhr von Aminosäuregemischen und Proteinen zur alleinigen Deckung des Kalorienbedarfs. Hier kommt ausserdem noch die Gefahr toxischer Nebenwirkungen hinzu.

Auch eine kombinierte isotonische Aminosäure-Glukose-Lösung ist zu kalorienarm. Um 1500 Kalorien zu applizieren, wären 4,5 l des Gemisches notwendig (34).

Durch Alkoholzusatz konnte die Arbeitsgruppe SCHUBERTH, WRETLIND und THUREBORN (119) den Kaloriengehalt der Aminosäure-Glukose-Lösung zwar wesentlich steigern und denselben Energiebedarf mit etwas über zwei Litern Flüssigkeit decken; wegen der pharmakologischen Eigenschaften des Alkohols führte jedoch auch dieser Weg nicht zum Ziel.

Die Zufuhr ausreichender Kalorienmengen in Form von Kohlehydraten, Aminosäuren oder Proteinen scheitert also im allgemeinen an der enormen Grösse des notwendigen Lösungsvolumens.

Mit Fett, das von allen Nahrungsmitteln den höchsten Kaloriengehalt pro Gewichtseinheit besitzt, sind derartige Schwierigkeiten zu umgehen. Seine Verbrennung im Organismus führt einmal im allgemeinen nicht zu toxischen Endprodukten, zum anderen ist es möglich mit Fett genügend Kalorienmengen in kleinen Flüssigkeitsvolumen zu verabreichen, bis zu 2000 Kal/l; denn Fett ist nicht wasserlöslich und kann folglich auch keine osmotischen Wirkungen entfalten.

Chemische-technische Schwierigkeiten standen zunächst im Wege, diesen Gedanken der parenteralen Fettzufuhr zu verwirklichen. Es galt eine äusserst feine Emulsion zu entwickeln, die den physiologischen Verhältnissen des Fettransportes im Plasma etwa gleichkommt und die ohne Gefahr direkt in die Blutbahn eingebracht werden kann.

## II. LITERATURÜBERSICHT

### A. Entwicklung der intravenösen Anwendung von Fetten.

Der älteste Bericht über Versuche, Fett unmittelbar in den Blutstrom zu injizieren, stammt von dem englischen Arzt COURTEN. Er spritzte bereits 1678 warmes Olivenöl in die Halsvene eines Hundes (24).

Der Kanadier HODDER (60) versuchte 1873 während einer

Choleraepidemie seinen völlig entkräfteten Patienten mit der Injektion von grossen Mengen frischer Kuhmilch zu helfen. Er behandelte zunächst drei Todkranke, von denen zwei die injizierte Milch einwandfrei vertrugen und gesunden (Eine Frau starb). Zu diesen aufsehererregenden Anfangserfolgen kamen jedoch dann die durch das körperfremde Eiweiss hervorgerufenen schweren Nebenreaktionen.

1910 findet sich wieder ein Beitrag in der Literatur. BONDI und NEUMANN (19) hatten Suspensionen von Butter und Olivenöl injiziert und das Verschwinden der Fettpartikel aus dem Blut im Ultramikroskop untersucht.

Die ersten konsequent durchgeführten Versuche aber, mit Fettemulsionen eine vollständige intravenöse Ernährung zu erreichen, beschrieb 1913 SCHOTT (110) in Deutschland. Er behandelte Hunde und Kaninchen mit einer Eidotter-Kochsalz-Emulsion, die von den Tieren gut vertragen und auch verwertet wurde. Nach mehreren Injektionen brachten jedoch anaphylaktische Schockzustände diese Versuche zum scheitern.

Etwa zur gleichen Zeit arbeiteten MILLS sowie MURLIN und LUSK (95) in zahlreichen Tierversuchen an demselben Problem. Nachforschungen über den Verbleib des in die Jugularvene infundierten Kampferöles veröffentlichte MANSFELD 1918 (81).

Trotz dieser ernsthaften Bemühungen, einer intravenös applizierbaren Fettlösung näher zu kommen, waren erst die Untersuchungen einiger Japaner in den Jahren zwischen 1920 und 1930 entscheidend für die weitere Entwicklung. Diese japanischen Forscher, YAMAKAWA (152-154), NOMURA (101-103), BABA (8-10) und SATO (108), gelten als die Pioniere auf dem Gebiet der intravenösen Fett-Therapie. Sie hatten eine Fettemulsion "Yanol" entwickelt, mit der sie zu guten Erfolgen bei der parenteralen Ernährung von über 1000 Patienten gelangt waren.

Yanol setzte sich zusammen aus 14,7% Kabeljau-Lebertran, 3,2% Ei-Lecithin als Stabilisator und 1,09% Cholesterin

in wässriger Glukoselösung.

Daraufhin befassten sich auch Forscher in den Vereinigten Staaten erstmals mit den Problemen der intravenösen Fetterernährung. VALLEDOR, CASAS und GOMEZ DEL RIO (136) erreichten 1928 ermutigende Ergebnisse bei Kindern mit Marasmus. Dagegen waren MARKOWITZ und MANN (82) 1930, RONY und MORTIMER (107) 1931, sowie HOLT, TIDWELL und SCOTT (61) 1935 weniger erfolgreich bei ihren Forschungen. Auch NARAT (97) konnte mit seinen Experimenten 1937 keinen Fortschritt erzielen.

Während des letzten Krieges wurde das Interesse für kalorienreiche Fettemulsionen in Amerika neu entfacht. Es gelang dort verschiedenen Gruppen durch grundlegende Arbeiten bedeutende Fortschritte zu erzielen. Daran waren massgeblich der Arbeitskreis MC KIBBIN, HEGSTED und STARE (84-86), sowie die Forscherteams GEYER, MANN, STARE, WADDELL (43-47) und SHAFIROFF mit Mitarbeitern (123-126) beteiligt. Sie hatten sich hauptsächlich mit der Herstellung von Emulsionen aus Pflanzenölen beschäftigt, die durch Sojaphosphatide stabilisiert waren. Ein Resultat dieser langjährigen Arbeiten ist die Fettemulsion LIPOMUL (Zusammensetzung aus Tabelle 1 ersichtlich). Von den umfangreichen Erfahrungen, die in den USA mit dem Präparat LIPOMUL gesammelt wurden, wird in dem ersten Symposium über parenterale Ernährung mit Fetten (Metabolism, Band 6 (1957)) ausführlich berichtet. Die in Amerika gewonnenen Erkenntnisse machten sich schwedische Forscher zu nutzen. Sie versuchten aber gleichzeitig, selbständig das Problem der mit Fettinfusionen auftretenden Nebenwirkungen von Grund auf zu lösen. In Schweden nämlich befassten sich seit 1952 EDGREN (28-38), SCHUBERTH (118-121), SORGDRAGER (129), WRETTLIND (150,151) und seit 1958 KAUSTE (65,66) mit den technischen, chemischen und pharmakologischen Fragen, welche die Herstellung von Fettinfusionslösungen aufgeworfen hatte. Sie entwickelten nach genauer Prüfung des amerikanischen Präparates eine eigene Emulsion aus Sojabohnenöl mit Eilecithin als Emulgator in isotonischer Glukoselösung. Bessere Verträglichkeit und weniger Nebenreaktionen zeich-

Tabelle 1

Zusammensetzung der handelsüblichen Fettemulsionen.

LIPOMUL

Hersteller: Upjohn Co., Kalamazoo 99, Mich., USA

|                             |            |
|-----------------------------|------------|
| Baumwollsaatöl              | 150 g      |
| Sojalecithin                | 12 g       |
| Dextrose                    | 40 g       |
| Pluronic F 68               | 3 g        |
| (Polyoxyäthylenoxypropylen) |            |
| Aqua dest.                  | ad 1000 ml |

INFONUTROL

Hersteller: Astra, Södertälje, Schweden  
Dieselbe Zusammensetzung wie LIPOMUL.

LIPOFUNDIN

Hersteller: Braun, Melsungen, Deutschland

|                 | a.<br>10%ige Lösung | b.<br>15%ige Lösung |
|-----------------|---------------------|---------------------|
| Baumwollsaatöl  | 100 g               | 150 g               |
| Sojaphosphatide | 15 g                | 20 g                |
| Sorbit          | 50 g                | 50 g                |
| Aqua dest.      | ad 1000 ml          | 1000 ml             |

INTRALIPID

Hersteller: Vitrum, Stockholm, Schweden  
Medica Vitrum, Hamburg, Deutschland

|             | a.<br>10%ige Lösung | b.<br>20%ige Lösung |
|-------------|---------------------|---------------------|
| Sojaöl      | 100 g               | 200 g               |
| Ei-Lecithin | 12 g                | 12 g                |
| Glycerin    | 25 g                | 25 g                |
| Aqua dest.  | ad 1000 ml          | 1000 ml             |

(Nach Angaben der Herstellerfirmen)

- 5 -

neten diese unter dem Namen INTRALIPID in der Literatur bekannte Fettemulsion aus (Zusammensetzung von Intralipid in Tab. 1).

Die anfänglich grössten Schwierigkeiten, eine feine Emulgierung, genügende Stabilisierung und Sterilisation gleichzeitig zu erreichen, waren also mit der Herstellung von Lipomul und Intralipid gelöst.

Heute sind die in Tabelle 1 in ihrer Zusammensetzung aufgeführten vier Fettemulsionen im Handel, mit denen eine Behandlung fast ganz ohne ernstere Nebenreaktionen möglich ist.

Neuerdings wird noch von einem japanischen Präparat FATGEN berichtet (26).

## B. Probleme der parenteralen Fettinfusion.

### 1. Klinische Forderungen.

An eine Fettemulsion, die zur parenteralen Kalorienzufuhr verwendet werden soll, werden von klinischer Seite strenge Forderungen gestellt.

- a. Der Abbau des Fettes muss im Organismus schnell erfolgen, damit es überhaupt als Energiespender wirken kann. Es soll auch nicht in einem Gewebe abgelagert werden.
- b. Die Teilchengrösse darf 4  $\mu$  nicht überschreiten (108); nach Möglichkeit soll sie nicht grösser als die normalen Chylomikronen sein.
- c. Eine reaktionslose Verträglichkeit ist unbedingt nötig, weil mit dem Anstieg der Nebenreaktionen der Kalorienbedarf sprunghaft ansteigt und eine Fettzufuhr mit unerwünschten Nebenwirkungen ihren Zweck nicht erfüllt.
- d. Die Emulsion muss bei einfachen Lagerungsbedingungen ausreichend haltbar sein.

Diese unerlässlichen Kriterien zu erfüllen, ist bei der parenteralen Fett-Therapie nicht immer leicht.

### 2. Herstellungsverfahren.

Stabile, haltbare Fettemulsionen herzustellen, die auch

schnell vom Organismus verwertet werden, gelingt heute ohne Schwierigkeiten mittels eines Hochdruckhomogenisators. Dabei wird Baumwollsaatöl oder Sojabohnenöl - beide Fette haben sich bei eingehender Prüfung unter der Fülle der Ausgangssubstanzen einwandfrei am besten verträglich gezeigt (42,114) - unter hohem Druck zusammen mit dem Lösungsmittel durch einen dünnen Schlitz gepresst; hierdurch wird das Fett in kleine Partikelchen von weniger als 1  $\mu$  Durchmesser (durchschnittlich 0,5 - 1  $\mu$ ) zerteilt. Um die Emulgierung zu erleichtern und die Stabilität zu erhöhen, setzt man Emulgatoren (Stabilisatoren) zu, entweder Phosphatide von Eigelb und Sojabohnen oder auch synthetische Emulgatoren, und sterilisiert die Emulsion anschliessend. Dieses Verfahren wird am häufigsten angewendet (44,45,86,87,90).

Die Herstellung der Fettemulsionen ist also verhältnismässig einfach geworden. Ihre praktische Anwendung aber war anfangs ganz von der Fülle der Unverträglichkeitsreaktionen überschattet. Auch heute ist die parenterale Infusion grösserer Fettmengen noch nicht völlig frei von Nebenwirkungen.

### 3. Nebenreaktionen.

Grundsätzlich muss man zwei sehr unterschiedliche Gruppen unter den Nebenreaktionen trennen. Einmal die Sofortreaktionen, meist auch "Kolloidreaktionen" genannt, weil sie in ähnlicher Form bei der Injektion von kolloidalem Eisen und anderer Kolloide beobachtet werden (52,100). Zum anderen die Spätschäden nach längerer wiederholter parenteraler Zufuhr von Fetten.

Diese Spätschäden, in der Literatur als "overloading syndrom" bezeichnet, treten in der Regel erst nach 15-20 Infusionen auf und zeigten sich bisher nur bei wenigen Patienten (6,62,63,74,105,147).

Das Vollbild derartiger Spätreaktionen äussert sich in einem akuten Krankheitsgeschehen mit Fieber, Leibschmerzen und Erbrechen, Ulcera im Magen und Duodenum (7,23,53,64,74,148), Splenohepatomegalie, Ikterus, Leberschäden, Anämie

und Blutungsneigung mit Petechien. Doch können die einzelnen Symptome des Überladungssyndroms auch isoliert vorkommen (151,155). Ausführliche Beschreibungen darüber findet man bei MUELLER (94) sowie bei ALEXANDER und ZIEVE (2), die bei einem ihrer Fälle das "overloading syndrom" erst nach der Infusion von 59 Flaschen beobachteten. Auch SCHÖN und ZELLER (114) haben über die Spätschäden eingehend berichtet.

Viel problematischer und für die parenterale Fettbehandlung bedeutsamer sind jedoch die Sofortreaktionen (Kolloidreaktionen), die schon nach Infusion weniger Milliliter auftreten können. Im allgemeinen ist es aber erst nach einer halben bis einer Stunde zu den Frühreaktionen gekommen. Die meisten Erscheinungen dieser Gruppe sind vorübergehend, verschwinden kurz nach Absetzen der Infusion und treten bei Weiterbehandlung nicht mehr auf.

Folgende Aufzählung zeigt die charakteristischen Symptome der Sofortreaktionen (114,155):

Kopfschmerzen  
Rückenschmerzen  
Pektanginöse Beschwerden  
Übelkeit  
Erbrechen  
Temperatursteigerung  
Hautrötung  
Urtikaria  
Schüttelfrost  
Dyspnoe  
Cyanose  
Schockähnliche Zustände

Davon stellt leichtes Fieber die häufigste Komplikation dar (11,41,49,69,92,94,145). Um die Tragweite einer geringen Temperaturerhöhung bei derartigen Fällen zu erkennen, muss man bedenken, dass eine Temperatursteigerung um  $1^{\circ}\text{C}$  den Kalorienbedarf um 13% steigert.

Als Ursachen der unerwünschten Nebenwirkungen kommen die Gesamtmenge des infundierten Fettes, die Infusionsgeschwindigkeit, Dauer der Lipämie, Reinheit der Ausgangssubstanzen, Teilchengrösse, Stabilität und Alter der Emulsion in Frage. VOGT (140) diskutiert noch eine Mastzellenschädigung

als Grund für die Kolloidreaktion.

Aus den Mastzellen sollen in Form kleiner Granula Heparin und Histamin austreten, wobei letzteres dann die Sofortreaktionen in Gang bringen würde. Antihistaminika konnten diese Symptome allerdings nicht sicher beheben (146). Aber es können ja aus den geschädigten Mastzellen auch histaminähnliche Stoffe austreten, die gegenüber Antihistaminika resistent sind.

Durch schrittweise Untersuchungen, durch Reinigung der Ausgangssubstanzen (137,145), durch Verbesserung der Emulgatoren (92,114,120), durch genauere Dosierung und Verlängerung der Infusionsdauer (115,116) ist es jedoch allmählich gelungen, die Häufigkeit der Frühreaktionen von anfänglich 25-51% auf 0,1-1% zu senken (83,114,155).

Heute gehören die Sofortreaktionen bereits zu den seltenen Vorfällen und können nicht mehr als Argument gegen eine parenterale Fettbehandlung gelten.

### C. Verwertung, Transport und Klärung infundierter Fette.

Verwertung infundierter Fettes. In zahlreichen Untersuchungen, zunächst an Tieren, ging man der Frage nach, ob parenteral zugeführtes Fett auch tatsächlich vom Organismus zur Deckung seines Kalorienbedarfs verbraucht wird (79,86,87).

NOMURA (103) gelang es schon 1929, unterernährte Kaninchen mit infundierten Fetteulsionen am Leben zu erhalten und auch einen Anstieg ihres Gewichtes zu erzielen. Bei hungrigen Hunden konnten in ähnlichen Versuchen ABECTT und Mitarbeiter (1) sowie MC KIBBIN, FERRY und STARE (84), DUNHAM und BRUNDSCHWIG (27) und auch MENG zusammen mit FREEMANN (88) durch intravenöse Fettzufuhr eine deutliche Gewichtszunahme erreichen. Mit intravenösen Plasma- und Fettgaben ernährten CALVARY, LEVINE, PIZAK und ALLEN (76) ihre Hunde über drei Wochen vollständig parenteral und verzeichneten regelmässig eine Gewichtszunahme. Auch konnte man mittels Fettinfusionen einen deutlichen eiweissparenden Effekt erzielen (1,7).

Die positiven Ergebnisse dieser Tierversuche liessen sich

bei Versuchspersonen und Patienten wiederholen (10,79,114,135).

GORDON, GEYER, MATTHEWS, STARE u.a. (49) verhinderten bei ihren Experimenten durch intravenöse Fettzufuhr ein Stickstoff- und Kaliumdefizit.

VAN ITALLIE, WADDELL, GEYER, und STARE (138) berichten von einem Patienten, den sie über 8 Wochen vollständig parenteral ernähren mussten. Erst nach intravenöser Fettapplikation war es ihnen gelungen, die dauernde Gewichtsabnahme aufzuhalten.

Die Verbrennung des injizierten Fettes wird auch durch die erhöhte Wärmeproduktion, den gesteigerten Sauerstoffverbrauch und die Abnahme des respiratorischen Quotienten bewiesen (9,90,95,97,101,125,126).

Wendet man radioaktiv  $C^{14}$  markierte Fettsäuren und Deuterium signiertes Triolein an, zeigt sich, dass der grösste Teil des  $C^{14}$  innerhalb von 4-7 Stunden als  $CO_2$  abgeatmet wird, und Deuterium im Wasser der Ausatemungsluft und des Urins auftritt (43,46,48,71,125).

Diese Isotopenversuche machen ebenfalls eindeutig klar, dass parenteral zugeführtes Fett prinzipiell wie oral aufgenommenes verwertet wird. Ein Teil der markierten Fette wird für energetische Zwecke verbrannt und kann in der Ausatemungsluft nachgewiesen werden, während ein kleinerer Teil intracorporal verbraucht wird (114,71).

Transport und Klärung infundierter Fettes. Oral aufgenommenes Fett wird nach Emulgierung durch die Gallensäuren ungespalten durch die Darmwand geschleust. Dabei werden in einem verwickelten Prozess die Lipide<sup>1)</sup> an Eiweiss gebunden und in Form von Chylomikronen transportfähig gemacht. Diese also schon in der Darmschleimhaut entstehenden Chylomikronen werden von den Mucosazellen an die Lymphe abge-

<sup>1)</sup> Die eigentlichen Fette, die Triglyceride, werden meist mit den fettähnlichen Stoffen, den Lipoiden, wozu Phosphatide, Cerebroside, Ganglioside und Sterine gehören, zur Gruppe der Lipide zusammengefasst, weil sie die gleichen Löslichkeitseigenschaften besitzen.

geben (68). Über Pfortader und Leber oder über den Ductus Thoracicus gelangen die Chylomikronen ins Blut und behalten dort bis zur Auflösung ihre charakteristischen Eigenschaften bei. Währenddessen beteiligen sich die in den Chylomikronen enthaltenen Lipide noch nicht an Austausch- oder Stoffwechselprozessen. Das geschieht erst nach der Zerstörung der Chylomikronen (70). Die dann freigewordenen Fettsäuren und Lipide werden entweder in den Organen schnell oxydiert oder sie erscheinen wieder im Blut, wo sie nur an Proteine gekoppelt transport- und reaktionsfähig sind. Die unveresterten Fettsäuren bilden dabei hauptsächlich mit den Albuminen Lipoproteide. Diese für die Fettverwertung notwendige Bindung an Eiweiss ist bei den infundierten künstlichen Emulsionen zunächst nicht vorhanden. Sie erfolgt aber nachträglich im Blutplasma. Auf derartige Reaktionen zwischen injiziertem Fett und Proteinen weisen die Verschiebungen im Plasmaproteingefüge hin, die nach intravenöser Fettzufuhr bei elektrophoretischen Untersuchungen beobachtet werden (58,68,78,89,128).

Zunächst führt die Infusion einer Fettemulsion zur starken Vermehrung des Gesamtlipidgehaltes im Blut, der langsam nach Stunden wieder auf Normalwerte abfällt. Das Verschwinden der Partikel aus dem Blut ist dabei von einer Reihe von Faktoren abhängig. Einmal spielen Teilchengrösse, Infusionsgeschwindigkeit, infundierte Menge, sowie Emulgatortyp und die Fettart eine Rolle. Auf der anderen Seite wirken sich auch individuelle Faktoren und die Funktionstüchtigkeit des Fettklärmehanismus aus. Dieser ist für parenteral zugeführtes und oral aufgenommenes Fett grundsätzlich gleich, obwohl noch nicht bekannt ist, wie er genau wirkt.

Beim Menschen erfolgt auf intravenöse Fettgabe hin gleichzeitig ein erheblicher Anstieg des Plasmaheparinspiegels. (39,40,58). Diese Tatsache ist sehr bedeutsam für das weitere Schicksal der injizierten Partikelchen. Heparin veranlasst nämlich eine Ausschüttung oder Mobilisierung des spezifisch auf Chylomikronen-Protein-Verbindungen eingestellten fettspaltenden Enzyms Lipoprotein-Lipase.

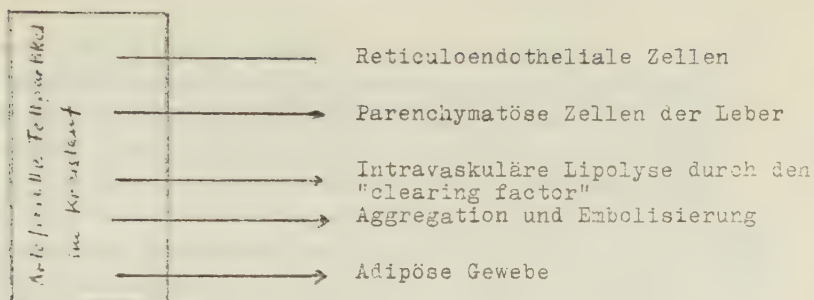
Das Ferment stellt den sogenannten "clearing factor" dar, der in Kapillärwänden, Herzmuskel und Fettgewebe deponiert ist (67,106). Die Chylomikronen werden von dem "clearing factor" unter Bildung freier Fettsäuren aufgespalten (31,39), die Plasmatrübung nimmt ab und proportional dazu steigen die freien Fettsäuren an (4,51). Durch Protamin und Toluidinblau-Stoffe die Heparin inaktivieren - kann diese Lipolyse gehemmt werden (29,34).

Trotz alledem ist der Mechanismus der Fettklärung im einzelnen noch völlig unbekannt. Auch die Versuche von RONY und MORTIMER (107), die eine hormonelle Beteiligung bei der Fettklärung annahmen und die Arbeiten von WADDELL (143), der einzelne Organe exstirpierte, um so deren Einfluss auf die Elimination zu finden, konnten keine neuen Erkenntnisse bringen.

Laut LE VEEN und Mitarbeitern (72,73) werden die künstlichen Fettpartikel teils durch Aggregation und Embolisierung entfernt, besonders wenn die Emulsionen bei der Mischung mit Serum eine ungünstige Stabilität aufweisen.

Immer wieder wurde auch dem reticuloendothelialen System (RES) eine grosse Rolle bei der Klärung der Lipämie zugeschrieben (29,96,109,149), aber nach WADDELL, GEYER, CLARK und STARE (144), SENO (122), NOMURA (101) und EDGREN (32) kommt dem RES nur eine geringe Bedeutung bei dem Abtransport des Fettes aus dem Blutstrom zu.

Eine Hauptfunktion hat die Leber (14,122,151) bei der Aufnahme und Verwertung injizierter Fette, aber die genaue Wirkungsweise ist auch hier noch weitgehend ungeklärt. Folgende Abbildung, die einem Vortrag von WRETTLIND (151) entnommen ist, soll die verschiedenen Wege der Fettpartikel aus der Blutbahn demonstrieren, die zur Zeit diskutiert werden.



### Klärmechanismus des parenteral zugeführten Fettes (151).

#### D. Postinfusionshyperlipämie.

Es entspricht den Erwartungen, dass nach intravenöser Zufuhr grösserer Fettmengen eine Hyperlipämie auftritt. Auch nach dem Genuss einer fettreichen Mahlzeit kommt es zu einer derartigen postprandialen Hyperlipämie. Ausmass und Dauer der Postinfusionshyperlipämie sind jedoch sehr unterschiedlich und geben wieder Anlass zu eingehenden Untersuchungen.

Wie schon erwähnt ist die Hyperlipämie nach Infusionen wesentlich abhängig von dem benutzten Emulgatortyp, der infundierten Menge, der Fettart und auch von individuellen Faktoren wie Ernährungszustand, Art der Erkrankung, Alter und Bettruhe.

Die Emulgatoren unterscheiden sich im wesentlichen darin, dass Phosphatide, die zudem noch den Klärfaktor aktivieren (114), im Körper schnell abgebaut werden gegenüber synthetischen Stabilisatoren, wie Pluronic F68, die in Stoffwechsel keine Verwendung finden und unverändert ausgeschieden werden müssen.

Wendet man Emulgatoren isoliert intravenös an, verursachen sie alleine schon eine unterschiedlich starke Hyperlipämie durch Mobilisierung von Organ- und Depotfetten (117).

Am nachhaltigsten beeinflusst aber die Menge des infundierten Fettes die Postinfusionshyperlipämie. Nach Injektion von 25 g Fett kommt es nur zu einem kurzdauernden Fettanstieg im Blut von zwei Stunden. Werden dagegen 50 g Fett

intravenös gegeben, klingt die Hyperlipämie nach 4 Stunden und bei 75 g Fett nach erst 6 Stunden ab. Nimmt man ölige Emulsionen, steigen die Gesamtlipide um 40% an. Bei 10%igen Fetteulsionen erhöhen sie sich um 60% und bei 15%igen Emulsionen sogar auf 240%.

Nach Infusionsende sind bei Gaben von 25 g Fett noch 10%, bei 50 g Fett noch 20% und bei 75 g noch 80% der insgesamt infundierten Fettmenge nachweisbar (114). Deshalb galt es, die Frage nach der optimalen Fettkonzentration zu klären, um bei möglichst hoher Kalorienzufuhr einen möglichst geringen Fettanstieg bei Infusionsende im Blut anzutreffen.

EDGREN (30) gibt an, dass für den Hund die zumutbare Gesamtfettmenge bei täglich 2-3 g/kg liegt. Wird diese Dosis überschritten, treten toxische Schäden auf; bei einer Gabe von 6 g/kg u. die sterben die Hunde bereits.

Überträgt man die Befunde dieser Tierversuche auf menschliche Verhältnisse, so liegt die Gesamtmenge, die pro Tag mit Fett parenteral verabreicht werden kann, bei 1-2 g/kg Körpergewicht (114); das entspricht 180-240 g Fett/Tag. Wird höher dosiert, treten schwere Leberschädigungen und Gerinnungsstörungen auf. Eine solch grosse Fettmenge ist beim Menschen aber nicht nötig.

Da ja eine parenterale Ernährung nur bei kranken Menschen indiziert ist, muss man berücksichtigen, dass verschiedene Krankheiten zu Organveränderungen führen, welche die Fettverwertung beeinträchtigen. Bei Erkrankungen der Leber (62,96), des Pankreas, der Niere, der Schilddrüse (62), der Arterien (91) und des Herzens (20) kommt es zur Verlängerung der Postinfusionshyperlipämie.

Patienten mit Thyreotoxikose zeigen dagegen eine beschleunigte Fettklä rung (63).

Auch bei essentieller Hyperlipämie (131), essentieller Hypercholesterinämie (131), bei Atherosklerose (91) und Diabetikern (62) ist die Fettklä rung verlangsamt, während Patienten mit Lebercirrhose ihren erhöhten Gesamtfettspiegel schnell normalisieren (62,75).

Ebenso klären im allgemeinen kachektische und jüngere Pa-

tienten schneller als ältere (98,135).

Auf eine verlängerte und übermässige Hyperlipämie sind die meisten Nebenreaktionen und Spätschädigungen zurückzuführen. Aus diesem Grund sollte man den Fettklärmehanismus nicht zu stark belasten und eine kurze Dauer der Postinfusionshyperlipämie anstreben. Dazu kann eine Heparininjektion beitragen, die den Fettklärmehanismus beschleunigt. (An Stelle von Heparin können auch Heparinoide verwendet werden). (12, 21, 51, 113, 141, 156). Aber auch ohne dieses Hilfsmittel verhindert eine langsame Infusion - um 500 ml zu infundieren braucht man 3-4 Stunden - und nicht zu hohe Dosierung eine zu ausgedehnte Postinfusionshyperlipämie.

In manchen Fällen muss eine intravenöse Fettanwendung ganz unterbleiben, damit nicht eine zu hohe Fettkonzentration im Blut zu Schäden führt. Das ist besonders angezeigt bei Krankheiten mit sicherer oder wahrscheinlicher Störung des Fetttransportes und Fettstoffwechsels. Darunter gehören Atherosklerose, Koronarsklerose, Myocardinfarkt, Angina pectoris, periphere Durchblutungsstörungen und Cerebralsklerose. Auch die Krankheitsbilder mit abnorm hohen Serumfettwerten wie nephrotisches Syndrom, Lipoidnephrose, essentielle Hyperlipämie und essentielle Hypercholesterinämie stellen eine Kontraindikation zur intravenösen Fettapplikation dar. Thrombosegefahr und Thromboseneigung verbieten ebenfalls wegen der Verstärkung der Gerinnungsneigung eine parenterale Fettzufuhr (116).

#### E. Fettablagerungen im Gewebe.

Ein grosser Teil des zugeführten Fettes entgeht der Wirkung des "clearing factor" und wird unverändert im Fettgewebe, in der Leber und in anderen Organen deponiert, teils in Form cytoplasmatischer Fettröpfchen, teils als Bestandteil der Mitochondrien und Mikrosomen.

In der Leber als dem Hauptorgan für die Aufnahme und Verwertung parenteral zugeführter Fettemulsionen kann auf diese Weise bis zu 2 g/kg an injiziertem Fett täglich aufgenommen werden. Wird diese Kapazität durch zu hohe Dosierung

Überschritten, fängt das reticuloendotheliale System einen Teil des Fettüberschusses auf.

Entsprechend findet man bei histologischen Untersuchungen der Leber nach Fettinfusion einen starken Anstieg sudanophilen Materials (56,117,143,147). Viele Leberparenchymzellen sind feintropfig verfettet und auch die von Kupferschen Sternzellen haben Fettemulsionsteilchen phagocytiert (109). SCHUBERT und KRÜGER (117) konnten in ihren Tierversuchen zeigen, dass das Ausmass der Fettablagerungen in der Leber mit vom vorausgegangenen Hungerzustand abhängig ist. Sie fanden bei gesunden Ratten, die 5 Tage gehungert hatten, eine beträchtliche Leberzellverfettung in der Peripherie der Läppchen und im Zentrum. Nach Fettinfusion war folglich der Fettgehalt der Leber bei diesen Tieren auch grösser gewesen als bei Kontrolltieren, die nicht gehungert hatten.

Ausserdem fanden SCHUBERT und KRÜGER, dass mit der Abnahme des Plasmafettgehaltes die Fettspeicherung in den Organen zunimmt, und 50 Minuten nach der Injektion das Maximum morphologisch sichtbaren Fettgehaltes erreicht ist. Sie hatten Leber, Milz, Nieren, Lungen, Herz und Gehirn systematisch dabei nach Fettinfusionen untersucht. (Am Herzen und im Gehirn wurden keine Fettablagerungen gefunden).

Die Nieren zeigen im Tierversuch (108,117,143) und beim Menschen (56) nach Fettinfusion ebenfalls eine feintropfige Verfettung der proximalen Tubuli und der Henleschen Schleifen. Die Epithelien der Harnkanälchen sind intensiver verfettet.

Bei der Frage nach dem Verbleib des infundierten Fettes hat auch immer wieder das reticuloendotheliale System, hauptsächlich von Leber, Lunge und Milz, die Forscher beschäftigt. Lange Zeit hielt man das RES für den Hauptfaktor bei der Elimination der Fette, weil in seinen Zellen nach intravenöser Fettgabe sowohl in der Lunge als auch in Leber und Milz regelmässig Fettpartikel abgelagert sind (29,96,109,149). Im RES des Knochenmarks kann es ebenso zu ausgedehnten Fettablagerungen kommen, so massiv, dass die normalen Strukturen völlig überdeckt werden (2).

Eine gültige Erklärung für diese Befunde gibt es noch nicht, da ja die Fettatlagierung nichts aussagt über den Fettstoffwechsel des betreffenden Gewebes.

Alle derartigen histologischen Veränderungen haben sich spätestens nach 4 Tagen wieder zur Norm zurückgebildet, da sie vorwiegend durch die Postinfusionshyperlipämie bedingt sind.

Eine interessante pathologisch-anatomische Beobachtung ist nach wiederholten Infusionen mit der Emulsion Lipomul gemacht worden. Im RES beim Menschen und beim Hund wurde ein braunes Pigment gefunden (90,132). Dieser als "intravenous fat pigment" bezeichnete Stoff ist von einer lipoiden Substanz umgeben und noch nach mehr als 18 Monaten im Gewebe nachweisbar. Art und Bedeutung des Pigments konnten aber nicht geklärt werden.

Im Hinblick auf das Thema dieser Arbeit sind die histologischen Befunde von HELLER (56) wesentlich, die er nach Fettinfusionen an trächtigen Ratten erhoben hat. Bei den Tieren fand er zunächst in verschiedenen Organen Fetteinlagerungen der gleicher Art, wie sie auch beim Menschen auftreten; nach vier Tagen sind diese Ablagerungen spätestens wieder verschwunden.

Die Plazenta der Ratten zeigt jedoch ein völlig anderes Verhalten. Hier bilden sich die Fetteinlagerungen nicht zurück, sondern nehmen noch deutlich zu, so dass im histologischen Schnitt vier Tage nach der Infusion in der Plazenta reichlich sudan-positives Material nachweisbar ist, mehr als am Ende der Infusion.

Dieser Entdeckung von HELLER nachzugehen und zu klären, ob auch bei schwangeren Frauen eine Fettspeicherung in der Plazenta auftritt, ist das Ziel unserer Versuche gewesen.

#### Fettinfusion und Fettstoffwechsel während der Schwangerschaft.

Über Erfahrungen mit intravenöser Fettzufuhr in der Frauenheilkunde und speziell in der Geburtshilfe hat bisher nur HELLER (55,56) Arbeiten veröffentlicht.

Im Gegensatz zu den anderen Fachgebieten kommt es in der

Geburtshilfe nicht so sehr auf eine langfristige parenterale Ernährung an, vielmehr sollen stark reduzierte Patientinnen innerhalb kurzer Zeit durch hochwertige Kalorienzufuhr in einen ausreichenden Kräftezustand versetzt werden.

Der Verwendung von Fetten zur intravenösen Behandlung Schwangerer stehen aber einige Schwierigkeiten im Wege. Schon bei stoffwechselgesunden Nichtgraviden steigen die Gesamtlipide bei Infusionsende beträchtlich an, bis auf 1380 mg%, und die Ketonkörper vermehren sich während der Infusion von 1,9 mg% um das Dreifache auf 6 mg% (56). Das ist ausserhalb der Gravidität unbedenklich, zumal sich die Verhältnisse schnell wieder normalisieren.

Bei der Graviden herrscht jedoch eine völlig andere Situation. Ihre Blutfettwerte sind bereits stark vermehrt gegenüber der nichtschwangeren Frau, da die Fette während der Schwangerschaft verlangsamt und weniger vollkommen verbrannt werden. Die Leber ist nämlich in ihrer oxydativen Leistung durch Entgiftungsvorgänge und erhöhte Stoffwechselprozesse überlastet und ihre "Reservebreite" verschmälert (54). Fette werden deshalb schlechter verwertet und der Energiebedarf hauptsächlich durch Kohlehydrate gedeckt. Diese Stoffwechselumstimmung bedingt die nach BOMMELANN, BOCK und ROTHER (17,18) auch oft vermehrte Azetonkörperbildung bei der Graviden, denn ihre Untersuchungen ergaben, dass die Schwangerschaft sehr häufig von einer Ketonämie begleitet wird.

Belastet man nun zusätzlich oral mit Fett, steigt die Konzentration der Azetonkörper im Blut auf das sechsfache der bei Nichtgraviden gefundenen Werte an; es besteht dann eine Neigung, Ketonkörper im Organismus anzureichern und im Harn auszuschcheiden (18).

Da bei intravenöser Fettzufuhr die Belastung für den Fettstoffwechsel und die Leber ungleich grösser ist, kommt es wahrscheinlich zu einer noch ausgeprägteren Ketonämie und Azetonurie als nach oraler Fettgabe.

Ein Anstieg der Ketonsäuren ist für die Frucht aber nicht

unbedenklich, denn Ketonämie und Azetonurie verschlechtern die Prognose für das kindliche Leben erheblich. Das ist von der schwangeren Diabetikerin her bekannt.

Trotzdem verträgt die gesunde Gravide eine Fettbelastung einwandfrei, auch ohne Schaden für das Kind, und eine ausgedehntere Ketonämie tritt höchstens passagere auf. Doch im Hinblick auf die Frucht erscheint es ratsam, die tägliche Fettmenge nicht zu hoch zu dosieren und zusätzlich Kalorien in Form von Kohlehydraten und Eiweiss zuzuführen.

#### G. Plazentarer Fettstoffwechsel.

Die alte Auffassung von der Plazenta als einer passiven Barriere, die nur durch physikalische Diffusion überwunden werden kann, ist längst überholt. Über die genaue Physiologie ist aber auch heute immer noch sehr wenig bekannt.

Fest steht jedoch, dass die Plazenta eine aktiv funktionierende Membran ist und dass durch aktiven Transport des plazentaren Gewebes die Stoffe von der mütterlichen zur kindlichen Seite überwechseln. Denn viele Stoffe - z.B. Aminosäuren, Vitamine, anorganische Phosphate - sind im kindlichen Blut höher konzentriert als auf der mütterlichen Seite (25,139). Die hierzu nötigen energieliefernden Prozesse mit den zugehörigen Enzymen können in der Plazenta nachgewiesen werden.

Schon zu Beginn des Jahrhunderts hatten besonders BONNET und HOFBAUER gezeigt, dass die Plazenta kein einfacher Filter darstellt, sondern dass sie die Nährstoffe ab- und wieder aufbaut, analog den Vorgängen in der Darmschleimhaut.

BICKENBACH und RUPP (15,16) fanden 1931, dass das gesamte Fett der Frucht von der Mutter stammt und der fetale Organismus nicht selbständig Fett bildet. Über den Mechanismus des Fettdurchtritts durch die Plazenta bestand aber noch keine Klarheit.

Vor einigen Jahren nun konnte mittels radioaktiver Isotope gezeigt werden, dass die grösseren Moleküle des Feten,

wie Proteine, Polysaccharide, Nucleinsäuren und Lipide, im allgemeinen neu im fetalen Organismus aufgebaut werden aus kleineren Molekülen, die von der Mutter stammen. Die Makromoleküle treten also nicht als Ganzes durch die Plazenta, sondern werden vorher in ihre Bestandteile zerlegt. Diese kleineren Moleküle - Aminosäuren, Monosaccharide, Fettsäuren und Glycerin - gelangen dann durch energieverbrauchende Reaktionen in den fetalen Blutstrom, wo sie wieder zu grösseren Komplexen zusammengefügt werden (25,139). Wie dieser Übertritt aber im Einzelnen abläuft, ist unbekannt.

Für den diaplazentaren Fettstoffwechsel würde das bedeuten, dass in der Plazenta Lipolyse erfolgt, Glycerin und Fettsäuren in den fetalen Blutstrom übertreten und in den kindlichen Geweben zu Fett resynthetisiert werden. POPJAK (104) hat bewiesen, dass der kindliche Organismus tatsächlich dazu imstande ist und Neutralfette sowie Phosphatide aus Fettsäuren und anderen Vorstufen aufbaut.

Begünstigt werden die Austauschvorgänge zwischen mütterlichem und fetalem Kreislauf durch die besonderen Strömungsverhältnisse in der Plazenta. "Das Blut strömt nicht ständig durch den intervillösen Raum, sondern wird immer wieder nach einigen Minuten erneuert; der Motor für das mütterliche Blut ist nicht das Herz, sondern der Uterus selbst. Den wichtigsten Faktor stellen jedenfalls die Schwangerschaftswehen dar..... Das Blut bleibt daher relativ lange im Kontakt mit dem Chorionepithel". (O.GROSSEK (50).

#### h. Fragestellung.

HELLER hat auf Grund seiner Befunde (56), besonders wegen der massiven Fetteinlagerung in der Rattenplazenta, zunächst davon abgeraten, in der Schwangerschaft grössere Fettmengen zu infundieren. Er Befürchtet, dass Fetteinlagerungen in der Plazenta den diaplazentaren Stoffwechsel, hauptsächlich aber den Sauerstoffaustausch stören. In der

Frühschwangerschaft könnte das zu Fruchtschäden führen. Ausserdem sind bei der schwangeren Frau die Blutfette bereits stark erhöht und die Ketonkörper vermehrt. Die zusätzliche Fettinfusion stellt eine erhebliche Belastung für den ohnehin schon sehr beanspruchten Stoffwechsel der Schwangeren dar, speziell für den Fettstoffwechsel. Eine länger dauernde Hyperlipämie mit weiterer Steigerung der Azetonkörperkonzentration ist deshalb unvermeidbar.

Welche Folgen hat das für den Foeten, wie wirkt sich die intravenöse Fettzufuhr bei ihm aus? Kommt es nach Fettinfusion in der Frühschwangerschaft etwa zu Fruchtschäden? Solche und ähnliche Fragen, ob z.B. das infundierte Fett wie oral aufgenommenes diaplazentar abgegeben wird und in welcher Menge es dann durchtritt, ob die Plazenta etwa das angebotene Fett noch konzentriert oder ob sich grössere Fettmengen auch in der menschlichen Plazenta ablagern, sind bisher nur aufgeworfen worden, aber noch nicht beantwortet.

In unseren Laboratorien sind wir seit einiger Zeit mit der Untersuchung derartiger Probleme beschäftigt. Die vorliegende Arbeit soll zur Klärung der Frage führen, ob es auch in der menschlichen Plazenta nach parenteraler Fettzufuhr zu einer fassbaren, d.h. histologisch sichtbaren und mittels chemischer Nachweismethoden messbaren, Mehreinlagerung von Fetten kommt.

### III. EXPERIMENTELLER TEIL.

#### A. Material und Methodik.

##### 1. Personenkreis und Untersuchungsmaterial.

Unsere Fettinfusionen haben wir bei 18 gesunden Schwangeren durchgeführt, die am Ende der Gravidität termingerecht mit regelmässiger Wehentätigkeit in den Kreissaal gekommen waren. Das Alter der Frauen lag zwischen 17 und 43 Jahren, ihr Körpergewicht schwankte zwischen 70 kg und 90 kg.

Alle Versuchspersonen hatten bis zur Niederkunft eine durchschnittliche, normale Nahrung genossen, grösstenteils die gleiche Stationskost. Die Frauen waren in einem guten Allgemein- und Ernährungszustand. Der Prozentsatz von Erstgebärenden und Multiparen ist etwa gleich. Die Geburt erfolgte in allen Fällen spontan und ohne Komplikationen. Von diesen unter der Geburt mit Fett behandelten Patientinnen wurde nach der Geburt die Plazenta untersucht; sowohl histologisch als auch mittels chemischer Methoden. Für die biochemischen Untersuchungen musste jeweils ein Teil des Gewebes vorher homogenisiert werden.

Um vergleichbare Ausgangswerte zu erhalten, hatten wir vor der Versuchsreihe die Plazenten von 15 gesunden Müttern ausgewertet, die nach komplikationslosem Schwangerschaftsverlauf am Termin spontan geboren hatten.

## 2. Versuchsanordnung.

Um zu klären, ob es auch in der menschlichen Plazenta nach parenteraler Fettgabe zu einer stärkeren Ablagerung von Fetten kommt, belasten wir die schwangeren Frauen mit 500 ml einer 10%igen intravenösen Fettinfusion. Verwendet wird das Präparat "Lipofundin" der Firma Braun, Melsungen (Tabelle 1). Mit der Fettzufuhr wird begonnen, wenn die Wehen in regelmässigen Abständen auftreten, und der Muttermund bereits Finger durchgängig ist. Bei Erstgebärenden darf die Portio schon weiter eröffnet sein. Für Bestimmungen über die auftretenden Änderungen der Blutfettwerte werden 10 ml Venenblut abgenommen, bevor das Infusionssystem angeschlossen wird. Die Fettzufuhr muss besonders am Anfang extrem langsam erfolgen, damit es nicht zu Sofortreaktionen kommt. Deshalb wird die Tropfzahl von 3 Tropfen in der ersten Minute über 5 gtt. in der zweiten Min., 10 gtt. in der dritten Min., 25 gtt. in der 5. Min. auf 50 Tropfen nach 10 Minuten gesteigert (116). Mit dieser Geschwindigkeit läuft die Fettemulsion gleichmässig in ungefähr drei Stunden ein. Über den Infusionsverlauf wird genau Protokoll geführt, in das Blutdruck und Pulsfrequenz nach je-

weils einer halben Stunde, und die kindlichen Herztöne viertelstündlich eingetragen werden. Kurz nach Infusionsende werden wiederum 10 ml Blut abgenommen und nochmals unmittelbar nach der Geburt. Ebenfalls wird dann Nabelvenenblut aufgefangen und der Gesamtlipidgehalt, Cholesterin und Phosphatide bestimmt. Nach der Geburt, die in der Regel eine halbe bis zwei Stunden post infusionem eingetreten ist, wird die Plazenta untersucht. Sie wird entweder sofort weiterverarbeitet oder bis zum nächsten Tag im Kühlschrank aufbewahrt. Ein Teil des Gewebes wird für histologische Nachforschungen vorbereitet, andere Gewebsstücke werden homogenisiert, um aus dem Gewebsbrei die Lipide extrahieren zu können.

### 3. Bestimmungsmethoden.

Aus den Plazenten der Leerversuche werden vier verschiedene Cotyledonen am Rand und zentral entnommen und ausgewogen. Bei den mit Fett behandelten Fällen verarbeitet man jeweils zwei Cotyledonen aus dem Zentrum der Plazenta. Die Gewebstücke werden auf Filterpapier ausgewälzt und dadurch weitgehend blutleer gemacht. Anschliessend werden sie getrennt im Mixer gemahlen und diese Massen nochmals einzeln durch ein feines Drahtsieb gepresst. Das so gewonnene Homogenat der Plazenta bildet das Ausgangsmaterial für die Gesamtfett- und Phosphatidbestimmung sowie für die Bestimmung des Stickstoffs.

Pro Plazenta stehen also vier bzw. zwei Proben zur Weiterverarbeitung bereit.

#### a. Gesamtlipide.

Die Bestimmung der Gesamtlipide erfolgt gravimetrisch nach einer von SCHÖN (111) angegebenen Methode, die wir abgewandelt haben. Dabei werden die in Chloroform-Methanol löslichen Anteile des Gewebes erfasst.

Von der Gewebprobe werden 100 mg Brei abgewogen und 24 Stunden lang in einem 50 ml Erlenmeyerkolben mit 20 ml Chloroform-Methanolgemisch 2:1 extrahiert. Durch ein zuvor

mit Chloroform-Methanol 2:1 getränktes Faltenfilter (Schleicher und Schüll Nr. 588) wird die Extraktionsflüssigkeit von dem extrahierten Gewebe getrennt, in einen 40-50 ml fassenden Weithalserlenmeyerkolben gegossen und vorsichtig mit Leitungswasser überschichtet bis der Kolben gefüllt ist. Dann stellt man ihn über Nacht in ein 1 l fassendes Gefäß voll Wasser, in dem der Kolben untertauchen muss. Auf diese Weise werden die Nicht-Fett-Substanzen durch Diffusions- und Konvektionsströme entfernt. Am nächsten Morgen saugt man das überstehende Wasser vorsichtig ab, wobei ein Aufwirbeln der an der Phasengrenze entstandenen weisslichen Trübungszone vermieden werden muss. 8-9 ml Methanol werden zugegeben und der Kolben geschwenkt, bis sich die Lösung klärt. Danach bringt man ihn in einen heizbaren Vakuumtrockenschrank und vertreibt das Lösungsgemisch. Anschliessend wird das wieder in Chloroform-Methanol 2:1 gelöste Fett durch dreimaliges Umspülen mit je 1 ml Chloroform-Methanollösung in einen vorgewogenen 5 ml Messkolben überführt und nach neuerlichem Abdampfen ausgewogen.

Die Auswaage in mg gibt den Fettgehalt von 100 mg Ausgangsgewebe an. Der Zahlenwert entspricht also dem prozentualen Fettgehalt des Plazentargewebes.

#### b. Phosphatide.

Um bei einem Anstieg der Gesamtlipide ein Kriterium zu haben, ob nur die Neutralfette vermehrt sind oder ob sich die Fettzufuhr auch auf die einzelnen Lipoidfraktionen auswirkt, werden die Phosphatide bestimmt.

Ein aliquoter Teil des Gesamtfettextraktes wird verascht und das anorganische Phosphat als Phosphomolybdaänblau bestimmt. Diese Methode stammt ebenfalls von SCHÖN (111) und wird von uns für die Untersuchung des Phosphatidgehaltes in Geweben gering verändert angewendet.

Folgende Reagentien sind nötig:

1. 2,5%iges Ammoniummolybdat in 5 n Schwefelsäure
2. Eikonogenlösung (=reduzierende Lösung): 0,5 g umkristallisiertes weisses Eikonogen (1,2,4-Aminonaphtol-3-sulfonsäure) in 195 ml 15%iger wässriger  $\text{NaHSO}_3$ -Lösung und 5,0 ml 20%iger  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ -Lösung lösen. (Die Lösung muss mindestens zwei Tage altern und bei Gelbfärbung verworfen werden).
- 2a. Umkristallisieren des Eikonogens: 1 l Wasser wird auf  $90^\circ\text{C}$  erhitzt, darin werden 150,0 g Natriumhydrogensulfat und 10,0 g Natriumsulfat gelöst. Zu dieser Mischung gibt man 15,0 g Eikonogen. Man filtriert heiss durch ein Faltenfilter und kühlt unter der Wasserleitung ab. Danach versetzt man das Filter mit 10 ml konz. Salzsäure, die anfallenden Kristalle werden abgenutscht und mit 300 ml kaltem Wasser und 50-100 ml 96%igem Alkohol nachgewaschen. Diese Prozedur muss evtl. wiederholt werden. Trocknen im Exsikkator über Natriumhydroxyaplätzchen unter Lichtausschluss. In dunkler Flasche aufbewahren.
3. Phosphorsäurestandard. Von Kaliumphosphat-Titrisol "Merck" werden 0,0667 Mol wie üblich auf 1000 ml aufgefüllt. Von dieser Lösung nimmt man 10,0 ml und füllt sie erneut auf 1000 ml mit Aqua bidest. auf. 1 ml dieser Endlösung enthält 20,65  $\mu$ g Phosphor.
4. Veraschungsmischung: rauchende Salpetersäure und konz. Schwefelsäure werden im Verhältnis 1:1 gemischt.
5. 0,1%ige wässrige p-Nitrophenollösung.
6. Konz. Ammoniaklösung (25%ig).

Die Bestimmung wird wie folgt durchgeführt:

Die durch Extraktion gewonnenen Gesamtlipide werden nach dem Wägen wiederum gelöst, indem man das Kölbchen bis zur Marke mit Chloroform-Methanol 2:1 auffüllt. 2 ml werden davon in einen Kjeldahl-Veraschungskolben überführt und restlos eingedampft. Dann gibt man 1 ml Salpeter-Schwefelsäure-Mischung dazu und verascht bei mässiger Hitze.

Sobald keine braunen Dämpfe mehr entweichen ist die Veraschung beendet. Nach dem Abkühlen des Kolbens giesst man vorsichtig 5 ml Aqua bidest. zu und kocht 3-5 Minuten auf.

Anschliessend wird in einen 25 ml-Messkolben überführt, wobei man mindestens dreimal mit kleinen Portionen Aqua bidest. nachspült. Ein Tropfen p-Nitrophenollösung wird zugesetzt und aus einer Bürette langsam mit Ammoniak tropfenweise bis zum Farbumschlag nach gelb neutralisiert. Zur Farbreaktion kommen noch 5 ml Ammoniummolybdatlösung und 1 ml Eikonogenlösung. Bis zur Marke füllt man nun mit Wasser auf und stellt den Kolben für 10 Minuten in ein Wasserbad von 37°C und ebenso lange in ein solches von Zimmertemperatur. Zwei Kontrollwerte mit 2,0 ml Standardlösung werden mit einigen Tropfen konz. Schwefelsäure angesäuert, ebenfalls mit Ammoniaklösung gegen p-Nitrophenol neutralisiert und weiter wie die Messwerte behandelt. Gegen einen Reagentienleerwert wird schliesslich im Stufe mit Filter S 72 abgelesen. Standardlösungen müssen jedesmal mitlaufen.

Die Berechnungsgrundlage bilden die jeweiligen Phosphorstandardwerte. Die gefundene Standardextinktion wird auf 1% Phosphor in 25 ml und 1 cm Schichtdicke umgerechnet und durch diesen Wert die Messextinktion dividiert. Das Ergebnis wird mit 2,5 multipliziert, weil von den 5 ml des Lösungsgemisches nur 2 ml verarbeitet wurden. Als Endresultat bekommt man so in mg den Phosphatidgehalt in 100 mg Gewebe oder den Prozentgehalt in g der Plazenta. Etwas einfacher ausgedrückt, erhält man die Ergebnisse nach folgender Formel:

$$\text{Phosphatidgehalt in g \%} = \frac{\text{Extinktion Messwert} \times \text{Konz. Standard} \times 2,5}{\text{Extinktion Standard}}$$

Um die Zahlen zu vereinfachen, drückt man das Ergebnis nicht in g% sondern in mg% aus.'

### c. Stickstoff

Die Bestimmung des Gesamtstickstoffgehaltes der verarbeiteten Gewebeproben wurde durchgeführt, um eine Abweichung der Ergebnisse durch unterschiedlichen Wassergehalt auszuschliessen.

Nach Kjeldahl wird der Stickstoff bestimmt. 100 mg Frischsubstanz werden mit 2 ml 10% Schwefelsäure verascht. Nach Überführen in den Destillationsapparat mit Wasser und Zugabe von 10 ml 33%iger NaOH wird das Ammoniak in eine Vorlage von 5 ml 3%iger Borsäurelösung überdestilliert. Dann erfolgt unter Verwendung des Tashiroindikators Rücktitration mit  $n/100 \text{ H}_2\text{SO}_4$  bis zum Umschlag nach rotviolett. Der N-Gehalt in mg ergibt sich aus Titrationswert minus Leerwert  $\times 0,14$ . Bei jeder Analyse sind Doppelbestimmung und Bestimmung des Leerwertes erforderlich.

#### d. Histologische Untersuchungen.

Da wir möglichst alle Veränderungen in der Plazenta, auch nur geringe, nach Fettinfusionen erfassen wollen, untersuchen wir das Gewebe auch histologisch. In der Regel fertigen wir vier Schnitte an und färben sie nach der für Fettnachweis üblichen Methode teils mit Sudan III und teils mit Scharlachrot (Sudan IV). Die Kerne werden mit Haematoxylin angefärbt.

Auf die Auswertung und die Ergebnisse der Blutproben vor und nach der Fettinfusion soll hier nicht näher eingegangen werden. Diese Untersuchungen bilden das Thema einer anderen Arbeit (77).

#### B. Ergebnisse.

Die vorliegenden Resultate, die in Tabelle 2 zusammengefasst sind, bilden jeweils den arithmetischen Mittelwert aus mehreren Einzelergebnissen.

Bei der Gesamtlipidbestimmung wurden zunächst im Leerversuch vier Gewebeproben aus einer Plazenta entnommen, von jeder Probe drei Werte bestimmt und aus diesen 12 Ergebnissen der Mittelwert für die jeweilige Plazenta errechnet.

Nach der Fettinfusion entnahmen wir der Einfachheit halber nur zwei Cotyledonen, bestimmten wiederum je drei Werte und ermittelten den Endwert aus 6 Ergebnissen. Die Phosphatide werteten wir pro Plazenta immer aus zwei Gewebeproben im

labelle 2

FETTGEHALT DES PLAZENTARGEWEBES.

a. Ohne vorherige Fettinfusion.

| Lfd. Nr.         | Gesamtlipide<br>g% Frischgew. | Phosphatide<br>mg% Frischgew. | Stickstoff<br>g% Frischgew. |
|------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| 1                | 2,35                          | 38,00                         | 1,7794                      |
| 2                | 3,35                          | 38,27                         | 1,8494                      |
| 3                | 3,91                          | 48,45                         | 1,9852                      |
| 4                | 3,26                          | 49,33                         | ---                         |
| 5                | 4,36                          | 59,50                         | 2,0426                      |
| 6                | 3,62                          | 69,38                         | 1,9292                      |
| 7                | 3,83                          | 57,05                         | ---                         |
| 8                | 3,42                          | 67,00                         | 1,3620                      |
| 9                | 3,75                          | 52,13                         | ---                         |
| 10               | 3,42                          | 47,25                         | 1,8984                      |
| 11               | 3,55                          | 54,85                         | 2,0132                      |
| 12               | 3,52                          | 59,80                         | ---                         |
| 13               | 3,70                          | 51,60                         | ---                         |
| 14               | 3,80                          | 50,80                         | ---                         |
| 15               | 3,56                          | 60,25                         | ---                         |
| Mittelwert: 3,60 |                               |                               | 1,9199                      |

b. Nach 500 ml 10%iger Fettinfusion Lipofundin.

| Lfd. Nr.         | Gesamtlipide<br>g% Frischgew. | Phosphatide<br>mg% Frischgew. | Stickstoff<br>g% Frischgew. | Zeitspanne<br>zw. Infusions-<br>ende u. Geburt |
|------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------|
| 16               | 3,20                          | 50,20                         | 1,9362                      | 5 <sup>h</sup> 59'                             |
| 17               | 3,30                          | 52,30                         | 1,9250                      | 1 <sup>h</sup> 36'                             |
| 18               | 3,60                          | 78,20                         | 1,5050                      | 2 <sup>h</sup> 48'                             |
| 19               | 3,70                          | 55,40                         | 1,9250                      | 2 <sup>h</sup> 47'                             |
| 20               | 3,40                          | 74,60                         | ---                         | 1 <sup>h</sup> 47'                             |
| 21               | 3,82                          | 53,00                         | 1,9278                      | 35'                                            |
| 22               | 3,28                          | 65,50                         | 1,9334                      | 39'                                            |
| 23               | 3,70                          | 55,60                         | 1,7612                      | 5 <sup>h</sup> 14'                             |
| 24               | 3,53                          | 53,60                         | ---                         | 20'                                            |
| 25               | 3,85                          | 51,50                         | 2,0300                      | 2 <sup>h</sup> 08'                             |
| 26               | 3,70                          | 54,40                         | 1,9124                      | 2 <sup>h</sup> 23'                             |
| 27               | 3,60                          | 50,30                         | 1,8480                      | 5 <sup>h</sup> 41'                             |
| 28               | 2,97                          | 37,10                         | 1,9950                      | 1 <sup>h</sup> 33'                             |
| 29+              | 3,73                          | 51,50                         | ---                         | 0                                              |
| 30+              | 3,50                          | 52,20                         | ---                         | 0                                              |
| Mittelwert: 3,53 |                               |                               | 1,8818                      | 2 <sup>h</sup> 45'                             |

+ Bei Nr. 29 und 30 wurden jeweils nur 200 ml infundiert, da Geburt erfolgte.

c. Nach 500 ml (Nr. 31), 750 ml (Nr. 32) und 1000 ml (Nr. 33)  
15%iger Fettinfusion Lipofundin.

| Lfd. Nr. | Gesamtlipide<br>g% | Phosphatide<br>mg% | Stickstoff<br>g% | Zeitspanne<br>zw. Infusions-<br>ende u. Geburt |
|----------|--------------------|--------------------|------------------|------------------------------------------------|
|          | Frischgew.         | Frischgew.         | Frischgew.       |                                                |
| 31       | 3,30               | 49,85              | 2,1406           | 2 <sup>h</sup>                                 |
| 32       | 3,10               | 57,36              | 1,8000           | 2 <sup>h</sup> 5'                              |
| 33       | 3,50               | 52,40              | 1,9246           | 43 <sup>h</sup>                                |

Doppelversuch aus. Die Ergebnisse stammen also aus 4 Einzelresultaten.

Auch für den Stickstoffgehalt wurden Doppelbestimmungen durchgeführt.

Insgesamt wurden 15 Plazenten ohne vorherige Fettinfusion ausgewertet und ein Gehalt an Gesamtlipiden von 3,60 g% Frischgewicht gefunden. Der Anteil der Phosphatidfraktion beträgt 53,57 mg% Frischgewicht.

Bei 13 Personen untersuchten wir die Plazenta nach der Infusion von 500 ml einer 10%igen Fetteulsion, und bei drei weiteren Fällen hatten wir vorher je 500 ml, 750 ml und 1000 ml einer 15%igen Fetteulsion infundiert. In keinem dieser Versuche war es zu einem Anstieg der Gesamtlipide und der Phosphatide gekommen. Die Mittelwerte liegen jetzt, lediglich gering variiert, bei 3,53 g% Frischgewicht für Gesamtlipide und 55,10 mg% Frischgewicht für Phosphatide.

Die Infusion von 500 ml 10%iger Fetteulsion und auch grösserer Fettmengen bis zu 150 g führt also in der Spätschwangerschaft kurz vor Geburtseintritt nicht zu einer Fetteinlagerung in der Plazenta.

Zu diesem Schluss führen auch die histologischen Betrachtungen. Schon in den Schnitten der unbehandelten Plazenta findet man reichlich staubförmige bis feintropfige Fetteinlagerungen in den Chorionepithelien. Sie sind aber nicht gleichmässig über das Präparat verteilt, sondern an einzelnen Stellen gehäuft und deutlicher zu sehen. An anderen Stellen dagegen sieht man überhaupt keine sudanophile Sub-

stanz oder höchstens winzige Fettgranula in der ein oder anderen Zelle.

Nach der Fettinfusion hat sich dieses Bild in keiner Weise geändert. In manchen Schnitten sind sogar Zellen mit Fetteinlagerungen nur mühsam zu finden. Eine Verfettung der Zellen in grösserem Ausmass, wie man vielleicht bei dem reichlichen Fettangebot hätte erwarten können, findet auf keinen Fall statt.

### C. Diskussion.

Die Ergebnisse zeigen, dass der Gesamtfettgehalt der Plazenta durch die Infusion von 500 ml 10%iger und 15%iger Fetteulsion Lipofundin (ist gleich 50 g bzw. 75 g Fett) nicht beeinträchtigt wird. Alle Werte liegen dicht beieinander und haben nur eine kleine Schwankungsbreite. Diese erklärt sich aus der nicht zu vermeidenden geringen Ungenauigkeit der Mikrowaage in den untersten Messbereichen, die bei unserem Gerät etwa 0,3 mg beträgt. Auch kann sich der unterschiedliche Fettgehalt des noch im Gewebe verbleibenden Blutes auswirken, der je nach Dauer des Abstandes zwischen Infusionsende und Geburt verschieden hoch ist.

Die gleichzeitige Bestimmung des Gesamtstickstoffgehaltes der verarbeiteten Gewebsmenge bestätigt, dass die Fettergebnisse gleichwertig sind und Differenzen nicht durch unterschiedlichen Wassergehalt der Ausgangssubstanz verdeckt werden. Die Resultate der Stickstoffuntersuchungen machen deutlich, dass der Wasseranteil immer etwa gleichgross ist.

Grössere Ungleichheit besteht zwischen den einzelnen Plazenten hinsichtlich des Phosphatidgehaltes. Dieser ist aber sowieso individuell schon unterschiedlich hoch. Die Zahlen zeigen jedoch eindeutig, dass kein Anstieg des Phosphatidgehaltes durch die Fetteulsion und besonders durch die darin enthaltenen Phosphatide ausgelöst wird.

Die Zeitspanne zwischen Infusionsende und Geburt, die ja

oft sehr unterschiedlich ist, beeinflusst ebenfalls nicht die Resultate. Da bei allen Fällen immer nach der Geburt noch eine deutliche Hyperlipämie vorhanden war, spielt die Dauer der Fetteinwirkung auf das Gewebe also auch keine wesentliche Rolle.

Unsere Befunde stehen somit im Widerspruch zu den Untersuchungen von HELLER an trächtigen Ratten.

Bei der Beurteilung im Tierexperiment gewonnener Ergebnisse muss man sich aber immer vor Augen halten, dass die Verhältnisse beim Menschen oft anders liegen und allein deshalb die Befunde nicht übereinstimmen. In unserem Fall ist das offensichtlich, denn der Aufbau der menschlichen Plazenta zeigt gegenüber den verschiedenen Tierarten erhebliche Unterschiede. Die Plazenta des Menschen ist eine hämochoriale Zottenplazenta und kommt in ähnlicher Form nur noch bei höheren Affen vor.

Ausserdem war die Versuchsanordnung nicht völlig identisch. Den Tieren wurde 0,13 g Fett pro 100 g Gewicht verabfolgt, was ungefähr 100 g bei der 75 kg schweren Graviden entspricht. Wir gaben den Frauen mit der Infusion dagegen nur 50 g Fett.

In je einem der Fälle infundierten wir 75 g, 100 g und 150 g Fett, konnten damit aber auch keine Änderung der Ergebnisse erzielen.

Bisher ist es vermieden worden, grössere Fettmengen in der Gravidität parenteral zu verabfolgen. Offenbar fürchtete man das Auftreten einer Ketonämie und die langdauernde Hyperlipämie. Denn trotz der erheblichen Anstrengung für den Organismus durch die Wehentätigkeit, besonders in der Austreibungsperiode, sinkt der Blutfettspiegel nur sehr langsam wieder ab. Drei Stunden nach Infusionsende sind die Werte von 1584,4 mg% lediglich auf 1550,8 mg% zurückgegangen (77). Ein Beweis, dass die Hochschwangere fast ausschliesslich ihren Energiebedarf mit Kohlehydraten deckt. Umso mehr überrascht es, wie gut die Fettinfusion von der Schwangeren und vom Foet vertragen werden. Auch bei der Infusion von 1000 ml einer 15%igen Emulsion kam es weder

zu einem Anstieg der Herztonfrequenz beim Kind noch zeigte die Mutter irgend eine Reaktion. Blutdruck und kindliche Herztöne blieben unverändert bis zur Geburt. Bei den übrigen Patientinnen haben ebenfalls die Fettinfusionen keine Veränderungen hervorgerufen, mit einer Ausnahme. In einem Fall trat kurz nach Infusionsbeginn eine typische Kolloidreaktion auf. Sie äusserte sich mit Rückenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Hautrötung und Urtikaria. Die Infusion wurde abgebrochen, weil dieses Ereignis offensichtlich von einer zu lange gelagerten Flasche einer älteren Charge ausgelöst worden war.

Bei zwei anderen Frauen kam es zu kurzfristigem Brechreiz während der Infusion; wir konnten dabei die Flaschen ungestört einlaufen lassen.

Unsere Beobachtungen beziehen sich alle auf die Spätschwangerschaft, in der die Verhältnisse etwas anders liegen als in den übrigen Abschnitten der Gravidität. Die Frauen essen kurz vor der Niederkunft kaum noch etwas und verspüren auch davor nur wenig Appetit. Sobald die Wehen einsetzen, nehmen sie gar nichts mehr zu sich. In diesem Zustand besteht dann natürlich eine grössere Fettoleranz. Ausserdem benötigt die Kolostrumbildung auch einen erheblichen Anteil Fett.

Es erhebt sich die Frage, ob denn eine intravenöse Fettzufuhr in der Schwangerschaft überhaupt angebracht und zweckmässig ist. Eine langfristige parenterale Ernährung wird von vorneherein ausscheiden und praktisch kaum notwendig werden. Um aber Graviden in stark reduziertem Allgemeinzustand innerhalb kürzester Zeit zu einem ausreichenden Kräftezustand zu verhelfen, kann trotz der angespannten Stoffwechsellage auch die Verabreichung von Fetten angezeigt sein. Die Schwangere verbraucht ja Fett, nur verwertet sie es langsamer. Bei dem heutigen Stand des Wissens wird man allerdings den Frauen nicht nur Fett infundieren, sondern zusätzlich Aminosäuregemische und Glukose geben.

Auf eine Beobachtung soll noch hingewiesen werden. Die parenterale Fettzufuhr hat wahrscheinlich eine wehenfördernde Wirkung. Oftmals steigerte sich die Wehentätigkeit im

Verlauf der Infusion, um dann nach Infusionsende wieder nachzulassen. In drei Fällen kam es zum Geburtsstillstand nach der Infusion, obwohl während der Infusion regelmässig in kurzen Abständen gute Wehen aufgetreten waren. Das sind diejenigen Fälle, bei denen die Geburt mehr als 5 Stunden nach Infusionsende eintrat.

#### D. Zusammenfassung.

Im ersten Teil der Arbeit wird über die bisherigen Erfahrungen bei der intravenösen Anwendung von Fetten berichtet. Besonders die Entwicklung dieses Gebietes, die Hauptprobleme der Herstellung und die der Verwertung von parenteral appliziertem Fett im Organismus werden dargelegt.

Im experimentellen Teil wird die Frage beantwortet, ob auch in der menschlichen Plazenta, wie im Tierversuch, nach parenteraler Fettzufuhr unter der Geburt vermehrt Fett abgelagert wird.

Untersucht werden 13 Plazenten nach Infusion von 500 ml 10%iger Fettemulsion unter der Geburt. (Bei drei weiteren Fällen war bis zu 1000 ml 15%iger Fettemulsion infundiert worden). Die Plazenta wird jeweils chemisch und histologisch ausgewertet.

Zum Vergleich dienen die Werte, die von 15 Plazenten nach komplikationslosem Schwangerschaftsverlauf und normaler Entbindung ohne Fettinfusion stammen.

Weder die histologischen Beobachtungen noch die Ergebnisse der Fettbestimmung nach Extraktion aus dem Gewebe zeigen Abweichungen von den Befunden bei Plazenten ohne vorherige Fettinfusion. Es findet sich kein Anhalt dafür, dass parenteral zugeführtes Fett in der Plazenta des Menschen abgelagert wird.

Beobachtungen während der Infusion lassen vermuten, dass die intravenöse Fettzufuhr einen wehenfördernden Einfluss hat.

#### IV. LITERATURVERZEICHNIS.

1. ABBOTT, W.E., KRIEGER, H., HOLDEN, W., BRADSHAW, J. und LEVEY, S.  
Effect of intravenously administered fat on body weight and nitrogen balance in surgical patients. *Metabolism* 6, 691 (1957)
2. ALEXANDER, C.S. und ZIEVE, L.  
Fat infusions.  
*Arch. Int. Med.* 107, 514 (1961)
3. AMERSWALD, W., DOLESCHSEL, W. und MÜLLER-HARIBURG, W.  
Funktionsanalytische Untersuchungen der Lipoproteinverteilung im mütterlichen und im Nabelschnurblut.  
*Klin. Wschr.* 12, 580 (1963)
4. ANFLINSEN, C. R.  
The role of lipemia clearing factor in lipid transport.  
In: A Symposium on Fat Metabolism, S. 93, herausgegeben von NAJJAR, V., Johns Hopkins Press, Baltimore (1954)
5. ARTZ, C.P.  
Newer concepts of nutrition by the intravenous route.  
*Ann. of Surgery* 149, 841 (1959)
6. ARTZ, C.P. und WILLIAMS, Th.K.  
Intravenous fat as supportive therapie after severe injuries.  
*Am. J. Surgery* 95, 651 (1958)
7. ARTZ, C.P. und WILLIAMS, Th. K.  
The proteinsparing effect of intravenous fat emulsion; a preliminary report.  
*Metabolism* 6, 682 (1957)
8. BABA, T.  
Über den Abbau direkt infundierten Fetts im Tierkörper. Einfluss der Fettinfusion auf den Grundumsatz lange mit Fleischkost und Thyroxin vorbehandelter Tiere.  
*Tohoku J. Exper. Med.* 17, 154 (1931)
9. BABA, T.  
Über den Abbau direkt infundierten Fetts im Tierkörper. Grundumsatz pankreasdiabetischer Tiere nach Fettinfusion.  
*Tohoku J. Exper. Med.* 17, 274 (1931)

10. BABA, T.  
Über den Abbau direk. infundierten Fetts im Tierkörper. Zur Frage der Zucker- oder Acetonkörperbildung aus infundiertem Fett.  
Tohoku J. Exper. Med. 20, 452 (1933)
11. BECKER, G.H. und GROSSMANN, M.I.  
Studies on the thermogenic response to intravenous fat emulsions.  
J. Lab. Clin. Med. 43, 752 (1954)
12. BECKER, G.H., RALL, Th.W. und GROSSMANN, M.I.  
Effect of heparin on distribution of intravenously administered C14-labeled soybean oil emulsion in rats.  
J. Lab. Clin. Med. 45, 786 (1955)
13. BENTLEY, W.B.A. und VAN ITALLIE, T.B.  
Metabolic effects of fat emulsions administered intravenously to human subjects.  
J. Lab. Clin. Med. 48, 184 (1956)
14. BEVILACQUA, J.A., KRAUSE, G.L.jr., BOTTI, E. und ROSENTHAL, O.  
A quantitative study of the anatomic distribution of intravenous lipid emulsions.  
Surg. Forum 5, 476 (1954)
15. BICKENBACH, W. und RUPP, H.  
Die Art des Fettdurchtrittes durch die Plazenta.  
Z. Geburtsh. Gyn. 100, 1 (1931)
16. BICKENBACH, W. und RUPP, H.  
Das Verhalten der Fette bei ihrem Durchtritt durch die Plazenta.  
Klin. Wschr. 1, 63 (1931)
17. BOKELMANN, O., BOCK, A. und ROTHER, J.  
Untersuchungen über den Acetonkörpergehalt des Blutes während der Schwangerschaft und seine Beziehungen zur physiologischen Schwangerschaftsazidose.  
Z. Geburtsh. Gyn. 89, 1 (1925)
18. BOKELMANN, O. und BOCK, A.  
Beitrag zum intermediären Fettstoffwechsel in der Schwangerschaft; Nahrungsfett und Acetonkörper.  
Arch. Gyn. 129, 541 (1927)
19. BONDI, S. und NEUMANN, A.  
Über den Weg der Fetteilchen im Blute.  
Wien. Klin. Wschr. 23, 734 (1910)
20. BRONTE-STEWART, B., ANTONIUS, A. und BROCK, F.J.  
Effects of feeding different fats on serum-cholesterol level.  
Lancet 1, 521 (1956)

21. BROWN, W.D.  
Reversible effects of anticoagulants and protamine  
on alimentary lipaemia.  
Quart. J. Exper. Physiol. 37, 75 (1952)
22. BUCHNER, H. und CESNIK, H.  
Erfahrungen über parenterale Fettzufuhr bei Schwer-  
verletzten.  
Med. Klinik 57, 1482 (1962)
23. BROWN, W.D., ANK, M., HARTWIG, J.L., GOTLAR, A.M.,  
MORELAND, J. and WERNER, J.C.  
Experience with prolonged administration of intra-  
venous fat emulsions.  
J. Lab. Clin. Med. 55, 917 (1960)
24. COURTEN, W.  
Experiments and observations on the effects of  
several sorts of poisons on animals.  
Phil. Trans. Roy. Soc. Lond. 27, 684 (1712)
25. DANCIS, J.  
The placenta in fetal nutrition and excretion.  
In: Symposion on the placenta.  
Am. J. Obstet. Gynec. 84, 1749 (1962)
26. DOHRMANN, R.  
Intravenöse Fetteulsionen bei Frischoperierten.  
Melsunger Med. Pharm. Mitt., Sonderheft 1962
27. DUNHAM, L.J. und BRUNSCHWIG, A.  
Intravenous administration of fat for nutritional  
purposes; experimental study.  
Arch. Surg. 48, 395 (1944)
28. EDGREN, B.  
The effect of soybean phosphatides on the erythro-  
cyte sedimentation rate.  
Acta Physiol. Scand. 43, 182 (1958)
29. EDGREN, B.  
The removal of artificial fat emulsions from the  
bloodstream of dogs.  
Acta Physiol. Scand. 48, 390 (1960)
30. EDGREN, B.  
Tolerance of the dog to intravenous fat emulsion.  
Acta Pharmacol. et Toxicol. 16, 260 (1960)
31. EDGREN, B.  
The production of lipaemia-clearing activity in dog  
plasma after intravenous injection of soybean  
phosphatides.  
Acta Pharmacol. et Toxicol. 16, 270 (1960)

32. EDGREN, B.  
The lipolytic activity in dog plasma after  
intravenous fat emulsion.  
Arch. Int. Pharmacodyn. 126, 255 (1960)
33. EDGREN, B.  
Intravenöse Fetteulsionen.  
Dtsch. Med. Wschr. 86, 701 (1961)
34. EDGREN, B.  
Bedeutung und Brauchbarkeit intravenös verabreich-  
ter Fetteulsionen.  
Nutr. Dieta 3, Suppl. 52 (1961)
35. EDGREN, B. und IVEMARK, B.  
The morphological distribution in the mouse liver  
of injected paraffin emulsion.  
Acta Physiol. Scand. 48, 402 (1960)
36. EDGREN, B. und WRETTLIND, A.  
Parenteral Nutrition.  
Svensk Farm. T. 63, 841 (1958)
37. EDGREN, B., SCHUBERTH, O. und WRETTLIND, A.  
Parenteral Nutrition.  
Nordisk Medicin 62, 1699 (1959)
38. EDGREN, B., SCHUBERTH, O. und WRETTLIND, A.  
Parenterale Ernährung.  
Wien. Klin. Wschr. 72, 365 (1960)
39. ENGELBERG, H.  
Human endogenous plasma lipaemia clearing activity  
after intravenous fat emulsions. (lipomul)  
J. Appl. Physiol. 12, 292 (1958)
40. ENGELBERG, H.  
Plasma heparin levels in man following intravenous  
fat emulsions.  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 97, 304 (1958)
41. FORBES, A.L.  
Incidence of reactions to an intravenous fat  
emulsion, administered at two different rates.  
Metabolism 6, 645 (1957)
42. GEYER, R.P.  
Parenteral Nutrition.  
Physiol. Rev. 40, 150 (1960)
43. GEYER, R.P., CHIPMANN, I. und STARE, F.J.  
Oxydation in vivo of emulsified radioactive trilaurin  
administered intravenously.  
J. Biol. Chem. 176, 1469 (1948)

44. GEYER, R.P., MANN, G. . und STARE, F.J.  
Studies on soybean phosphatides as emulsifiers  
for intravenous fat emulsions.  
J. Lab. Clin. Med. 33, 163 (1948)
45. GEYER, R.P., OLSEN, F.R., ANDROS, S.B., WADDELL, W.R.  
und STARE, F.J.  
Preparations of fat emulsions for intravenous  
alimentation.  
J. Am. Oil Chemists Soc. 32, 365 (1955)
46. GEYER, R.P., WADDELL, W.R., PFENDERGAST, J. und  
YEE, G.  
Oxydation of lipids C-C1400- in vivo by extra-  
hepatic rat tissues.  
J. Biol. Chem. 190, 437 (1951)
47. GEYER, R.P., WATKIN, D.M., MATTHEWS, L.W. und  
STARE, F.J.  
The vasodepressor activity of soybean phosphatide  
preparations.  
J. Lab. Clin. Med. 34, 688 (1949)
48. GOLDMANN, D.S., CHAIKOFF, I.L., REINHARD, W.O.,  
ENTENMANN, C. und DAUBEN, W.G.  
The oxydation of palmitic acid-1-C14 by extrahepatic  
tissues of the dog.  
J. Biol. Chem. 184, 719 (1950)
49. GORENS, S.W., GEYER, G.P., MATTHEWS, L.W. und  
STARE, F.J.  
Observation on the use of a fat emulsion for intra-  
venous nutrition in man.  
J. Lab. Clin. Med. 34, 1627 (1949)
50. GROSSERO.  
Die systematische Stellung der menschlichen Plazenta  
und deren biologische Bedeutung.  
Med. Klin. 1, 20 (1928)
51. GROSSMANN, M.I. und STRUB, I.H.  
Effect of heparin on fat of intravenously administered  
emulsions in rats.  
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 85, 356 (1954)
52. HANZLIK, P.J. und KARSNER, H.T.  
Further observations on anaphylactoid phenomena  
from various agents injected intravenously.  
J. Pharmacol. Exp. Ther. 23, 173 (1924)
53. HARTWIG, Q.L., COTLAR, A.M., SHELBY, J.S., ATIK, M.  
und COHN, I. jr.  
Tolerance to intravenously administered fat emulsions.  
Surgery 49, 308 (1961)

54. HELLER, L.  
Die oxydative Leistungsfähigkeit der Leber in der Schwangerschaft und bei Toxikosen.  
Z. Geburtsh. Gyn. 135, 93 (1951)
55. HELLER, L.  
Intravenöse Ernährung mit Fettemulsionen in der Gynäkologie und Geburtshilfe.  
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 10, 1049 (1962)
56. HELLER, L.  
Erfahrungen mit der intravenösen Fettzufuhr in der Geburtshilfe und Frauenheilkunde.  
Melsunger Med. Pharm. Mitt., Sonderheft 1962
57. HENNING, N.  
Klinische Laboratoriumsdiagnostik.  
2. Auflage, München und Berlin 1960
58. HERBST, F.S.M., LEVER, W.F. und WADDELL, W.R.  
Effects of intravenously administered fat on the serum lipoproteins.  
Science 123, 843 (1956)
59. HEUPKE, W.  
Der Stoffwechsel der Frau.  
In: Biologie und Pathologie des Weibes, herausgegeben von SELTZ, L. und AMREICH, A.I., 2. Aufl., Bd. II, Allgemeiner Teil II S. 149.  
Berlin, Innsbruck, München, Wien 1952.
60. HODDER, E.M.  
Transfusion of milk in cholera.  
Practitioner 10, 14 (1873)
61. HOLT, L.E.jr., TIDWELL, H.C. und SCOTT, T.F.M.  
The intravenous administration of fat; practical therapeutic procedure.  
J. Pediat. 6, 151 (1935)
62. JOHNSON, W.A., FREEMANN, S. und MEYER, K.A.  
Some effects of intravenous fat emulsions on human subjects.  
J. Lab. Clin. Med. 39, 176 (1952)
63. JOHNSON, W.A., FREEMANN, S. und MEYER, K.A.  
The disappearance of intravenously injected emulsified fat from the circulation of patients and animals.  
J. Lab. Clin. Med. 39, 414 (1952)
64. JORDAN, P.H.jr.  
Intravenous administration of an improved fat emulsion. Observations of the effect of storage upon the incidence of reactions.  
Metabolism 6, 656 (1957)

65. KAUSTE, O.  
Intravenous fat emulsions. Preparations of emulsions and disappearance of intravenously injected fat from the circulation in children.  
Ann. Paediat. 4, Suppl. 10 (1958)
66. KAUSTE, O. und KERTTULA, Y.  
Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen über das Verschwinden von intravenös verabfolgtem Fett aus dem Blut.  
Melsunger Med. Pharm. Mitt., Sonderheft 1962
67. KORN, E.D.  
Clearing factor, a heparin-activated lipoprotein lipase. I. Isolation and characterization of the enzyme from normal rat heart.  
J. Biol. Chem. 215, 1 (1955)
68. KUHNNAU, J.  
Physiologisch-chemische Grundlagen der parenteralen Ernährung.  
Melsunger Med. Pharm. Mitt., Sonderheft 1962
69. LAMBERT, G.F., MILLER, J.P. und FROST, D.V.  
Febrile response following intravenous administration of fat.  
Am. J. Physiol. 164, 490 (1951)
70. LANG, K.  
Stoffwechsel der Lipide.  
Fed. Proc. 20, Suppl. 7, 115 (1961)
71. LERNER, S.R., CHAIKOFF, I.L., ENTENMANN, C. und DAUBEN, W.G.  
The fate of C14-labeled palmitic acid administered intravenously as a tripalmitin emulsion.  
Proc. Soc. Exper. Biol. 70, 384 (1949)
72. LEVEEN, H.H., GIORDANO, P. und SPLETER, J.  
The mechanism of removal of intravenously injected fat.  
Arch. Surg. 83, 311 (1961)
73. LEVEEN, H.H. und GIORDANO, P.  
Removal of intravenously injected fat from the circulating blood.  
Fed. Proc. 20, 274 (1961)
74. LEVENSON, S.M., UPJOHN, H.L. und SHEENY, T.  
Two severe reactions following the longterm infusion of large amounts of intravenous fat emulsion.  
Metabolism 6, 807 (1957)
75. LEVER, W.F. und WADDELL, W.R.  
Effects of intravenously administered fat on serum lipids.  
J. Invest. Dermat. 25, 233 (1955)

76. LEVINE, R.S., CALVARY, E.C., PLZAK, J.E. und ALLEN, J.G.  
Effect of parenterally administered fat emulsion on nitrogen retention: Attempts at complete parenteral alimentation in dogs.  
Metabolism 6, 597 (1957)
77. MAASS, K.A.  
Med. Diss. Universität Frankfurt
78. MANN, G.E., BROWN, M.L., DI TRAPANI, I.L. und SINGLETON, W.S.  
Interactions in fat-emulsion-protein-systems.  
Metabolism 10, 859 (1961)
79. MANN, G.V., GEYER, R.P., WATKIN, D.M., SMYTHE, R.L., DJU, D., ZAMCHECK, N. und STARE, F.J.  
Parenteral nutrition. VII. Metabolic studies on puppies infused with fat emulsions.  
J. Lab. Clin. Med. 33, 1503 (1948)
80. MANN, G.V., GEYER, R.P., WATKIN, D.M. und STARE, F.J.  
Parenteral nutrition. IX. Fat emulsions for intravenous nutrition in man.  
J. Lab. Clin. Med. 34, 699 (1949)
81. MANSFELD, G.  
Über Emulsionstherapie. Die physiologischen Grundlagen einer neuen Methode der Arzneibehandlung.  
Wien. Klin. Wschr. 31, 775 (1918)
82. MARKOWITZ, C. und MANN, F.C.  
Role of lung in metabolism of fat.  
Am. J. Physiol. 93, 521 (1930)
83. MARSHALL, W.H.  
Clinical use of intravenous fat in surgical patients.  
Arch. Surg. 78, 851 (1959)
84. MC KIBBIN, J.M., FERRY, R.M.jr. und STARE, F.J.  
Parenteral nutrition. II. The utilization of emulsified fat given intravenously.  
J. Clin. Invest. 25, 679 (1946)
85. MC KIBBIN, J.M., HEGSTED, D.M. und STARE, F.J.  
Complete parenteral nutrition.  
Fed. Proc. 2, 98 (1943)
86. MC KIBBIN, J.M., POPE, A., THAYER, S., FERRY, R.M.jr., und STARE, F.J.  
Parenteral nutrition. I. Studies on fat emulsion for intravenous alimentation.  
J. Lab. Clin. Med. 30, 488 (1945)

87. MENG, H.C.  
Preparation, utilization and importance of neutral fat emulsion in intravenous alimentation.  
In: a Symposium on Fat Metabolism, herausgegeben von NAJJAR, V., S. 69 John Hopkins Press, Baltimore (1954)
88. MENG, H.C. und FREEMANN, S.  
Experimental studies on the intravenous injection of a fat emulsion into dogs.  
J. Lab. Clin. Med. 33, 689 (1948)
89. MENG, H.C., KALEY, J.S., SHAPIRO, J.L.  
Serum lipids and electrophoretic patterns of proteins, lipoproteins and glycoproteins in patients receiving multiple infusions of fat emulsions.  
Metabolism 11, 315 (1962)
90. MEYER, C.E., FANCHER, J.A., SCHURR, P.E. und WEBSTER, H.D.  
Composition, preparation and testing of an intravenous fat emulsion (Lipomul).  
Metabolism 6, 591 (1957)
91. MORETON, J.R.  
Atherosclerosis and alimentary hyperlipemia.  
Science 106, 190 (1947)
92. MUELLER, J.F.  
Experiences in human beings with an improved fat emulsion for intravenous administration.  
J. Lab. Clin. Med. 50, 257 (1957)
93. MUELLER, J.F.  
Studies of the phenomenon of the clearing of infused fat emulsions from human blood and its relationship to the febrile reaction.  
J. Lab. Clin. Med. 50, 267 (1957)
94. MUELLER, J.F.  
Recent advances in intravenous fat alimentation.  
Am. J. Clin. Nutr. 6, 472 (1958)
95. MURLIN, F.R. und LUSK, H.  
The influence of the ingestion of fat.  
J. Biol. Chem. 22, 15 (1915)
96. NACHLAS, A., DUFF, G.L., TIDWELL, H.C. und HOLT, L.E.  
Liver function as tested by lipemic curve after intravenous fat administration.  
J. Clin. Invest. 15, 143 (1936)
97. NARAT, J.K.  
Observations on parenteral administration of fat emulsions.  
Am. J. Digest. Dis. 4, 107 (1937)

98. NECHELESS, H.  
Phenomenon of chylomikron in fat absorption and arteriosclerosis.  
Am. J. Digest. Dis. 18, 229 (1951)
99. NEPTUNE, E.M., GEYER, R.P., SASLAW, I.M. und STARE, F.J.  
Parenteral nutrition. XII. The successful intravenous administration of large quantities of fat emulsion to man.  
Surg. Gynec. Obstet. 92, 365 (1951)
100. NISSIM, J.A.  
Toxic reactions after intravenous saccharated iron oxyde in man. Suggestions for improved preparations.  
Brit. M. J. L. 1, 352 (1954)
101. NOMURA, T.  
Experimentelle Studien über intravenöse Fettinfusion unter besonderer Berücksichtigung parenteraler Ernährung. Schwankung des Fettgehalts im Blute nach Fettinfusion.  
Tohoku J. Exper. Med. 12, 247 (1929)
102. NOMURA, T.  
Ablagerungsstätte des direkt in die Blutbahn infundierten Fetts.  
Tohoku J. Exper. Med. 12, 497 (1929)
103. NOMURA, T.  
Experimentelle Studien über intravenöse Fettinfusion unter besonderer Berücksichtigung parenteraler Ernährung. Kraftwechsel nach Fettinfusion.  
Tohoku J. Exper. Med. 13, 51 (1929)
104. POPJAK, G.  
Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 19, 200 (1954)  
(Nach VILLEE, G.: Metabolism of the placenta.  
Am. J. Obstet. Gynec. 84, 1684 (1962)).
105. PRESTON, F.W. und HENEGAR, G.C.  
Use of intravenous fat emulsions in surgical patients.  
Surg. Clin. N. Amer. 39, 145 (1959)
106. ROBINSON, D.S. und FRENCH, J.E.  
Heparin, the clearing factor lipase, and fat transport.  
Pharmacol. Rev. 12, 241 (1960)
107. RONY, H.R. und MORTIMER, B.  
Studies on fat metabolism. Lipemia induced by intravenous fat administration.  
Endocrinology 15, 388 (1931)
108. SATO, G.  
Verhalten der Ölemulsionen verschiedener Dispersität nach intravenöser Darreichung mit besonderer Berücksichtigung der Fettembolie der Lunge.  
Tohoku J. Exper. Med. 18, 120 (1931)

109. SAXL, P. und DONATH, F.  
Wien. Arch. Inn. Med. 13, 7 (1927)
110. SCHOTT, E.  
Versuch einer vollständigen parenteralen Ernährung.  
Dtsch. Arch. Klin. Med. 112, 403 (1913)
111. SCHÖN, H.  
Blutchemie.  
In: Klinische Laboratoriumsdiagnostik, herausgegeben  
von HENNING, N., 2. Aufl., München und Berlin 1960  
Seite 80
112. SCHÖN, H.  
Klinische Untersuchungen über intravenöse Fettzufuhr.  
Melsunger Med. Pharm. Mitt., Sonderheft 1962.
113. SCHÖN, H., FLESCHE, R., ZELLER, W. und BERG, G.  
Über parenterale Ernährung mit Fettinfusionen.  
Med. Welt 28, 1473 (1961)
114. SCHÖN, H. und ZELLER, W.  
Fettemulsionen in der parenteralen Ernährungstherapie.  
Nutritio et dieta 4, Suppl. 1 (1962)
115. SCHÖN, H. und ZELLER, W.  
Untersuchungen über die Verwertung intravenös zuge-  
führten Fettes.  
Med. Welt 47, 2393 (1963)
116. SCHÖN, H., ZIMMER, R. und ZELLER, W.  
Untersuchungen über die intravenöse Fettzufuhr.  
Münch. Med. Wschr. 34, 1616 (1961)
117. SCHUBERT, G.E. und KRÜGER, G.A.  
Morphologische Befunde nach parenteraler Zufuhr fein-  
tropfiger Fettemulsionen.  
Z. Exper. Med. 135, 505 (1961)
118. SCHUBERTH, O.  
Klinische Erfahrungen mit Fettemulsionen für intra-  
venöse Anwendung.  
Vortrag vor der Berliner Med. Ges. am 27.6.1962
119. SCHUBERTH, O., THUREBORN, E. und WRETTLIND, A.  
Nord. Med. 47, 749 (1952)
120. SCHUBERTH, O. und WRETTLIND, A.  
Erfahrungen über intravenöse Fettemulsionen.  
Arch. Klin. Chir. 287, 486 (1957)
121. SCHUBERTH, O. und WRETTLIND, A.  
Intravenous infusions of fat emulsions, phosphatides  
and emulsifying agents.  
Acta Chir. Scand., Suppl. 278, 1 (1961)

122. SENO, A.  
Arch. Jap. Chir. 24, 179 (1955)
123. SHAFIROFF, B.G.P. und FRANK, C.  
A homogenous emulsion of fat, protein and glucose for intravenous administration.  
Science 106, 474 (1947)
124. SHAFIROFF, B.G.P.  
The administration of fat emulsions in man.  
Trans. New York Acad. Sc. 14, 80 (1951)
125. SHAFIROFF, B.G.P., MULHOLLAND, J.H. und BAKER, J.  
Proof of the early utilization of fat administered intravenously into human subjects.  
Exp. Med. and Surg. 9, 184 (1951)
126. SHAFIROFF, B.G.P., MULHOLLAND, J.H., ROTH, E. und BARON, H.C.  
Intravenous infusions of a combined fat emulsion into human subjects.  
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 70, 343 (1949)
127. SHINGLETOWN, W.W., ANLIAN, W.S., SALEM, M.E. und LAUNDERS, A.P.  
Studies on intravenous fat emulsions.  
Surg. Forum 6, 18 (1956)
128. SINGLETON, W.S., BENERITO, R.R., TALLUTO, K.F., BROWN, M.L., DITRAPANI, L. und WHITE, J.L.  
Effects of prolonged intravenous administration of fat emulsions on serum proteins of dogs.  
Metabolism 9, 956 (1960)
129. SCRODRAGER, P.  
Acta Conv. Intern. Pharm. Hop. Bas. 159 (1952)  
(Nach SCHÖN, H. und ZELLER, W.: Nutritio et Dieta Suppl. 4, 1 (1962))
130. STARE, F.J., WADDELL, W.R. und GEYER, R.P.  
Clinical uses of fat emulsions.  
Practitioner 170, 413 (1953)
131. THANNHAUSER, S.J. und STANLEY, M.M.  
Serum fat curves following oral administration of T 131-labeled neutral fat to normal subjects and those with idiopathic hyperlipemia.  
Tr. A. Am. Phys. 62, 245 (1949)
132. THOMPSON, S.W., FOS, M.A., FORBES, A.L. und THOMASSEN, A.  
Residual pigment associated with intravenous fat administration.  
Am. J. Path. 36, 355 (1960)
133. THOMPSON, S.W., FOX, M., HARRISON, M. und FORBES, A.  
Influence of fixatives, solvents and bleaches on intravenous fat pigment.  
Lab. Invest. 9, 216 (1960)

134. THOMPSON, S.W., JOHNSON, F.B. und FORBES, A.I.  
Staining characteristics of a pigment associated  
with intravenous fat alimentation.  
Lab. Invest. 7, 533 (1958)
135. UPJOHN, H.L., CREDITOR, M.C. und LEVENSON, S.M.  
Metabolic studies of intravenous fat emulsion in  
normal and malnourished patients.  
Metabolism 6, 607 (1957)
136. VALLEDOR, S., CASAS, I. und GOMEZ DEL RIO, R.L.  
Lipoterapia intravenosa en el tratamiento de la  
atrofia infantil.  
Vida nueva 23, 156 (1928)
137. VAN ITALLIE, T.B., MOORE, F.D., GEYER, R.P. und  
STARE, F.J.  
Will fat emulsions given intravenously promote  
protein synthesis? Metabolic studies on normal  
subjects and surgical patients.  
Surgery 36, 720 (1954)
138. VAN ITALLIE, T.B., WADDELL, W.R., GEYER, R.P. und  
STARE, F.J.  
Clinical use of fat injected intravenously.  
Arch. Int. Med. 89, 353 (1952)
139. VILLEE, C.  
Metabolism of the placenta.  
In: Symposium on the placenta.  
Am. J. Obstet. Gynec. 84, 1684 (1962)
140. VOGT, W.  
Pharmakologische Wirkungen von Lipiden.  
Melsunger Med. Pharm. Mitt. Sonderheft 1962
141. VON BRAND, V., DRESCHER, H. und ZÖLLNER, N.  
Über die Verwertung parenteral zugeführter Fett-  
emulsionen und ihre Beeinflussung durch Heparin.  
Nutritio et Dieta 1, 161 (1959)
142. VON BRAND, V. und ZÖLLNER, N.  
Über den zeitlichen Verlauf der Verwertung parenteral  
zugeführter Fettemulsionen (Verbrennung, Ablagerung,  
Einbau in Phosphatide) und seine Beeinflussung durch  
Heparin.  
Z. Ernährungswiss. 2, 27 (1961)
143. WADDELL, W.R., GEYER, R.P., CLARK, E. und STARE, F.J.  
Role of various organs in the removal of emulsified  
fat from the blood stream.  
Am. J. Physiol. 175, 299 (1953)
144. WADDELL, W.R., GEYER, R.P., CLARK, E. und STARE, F.J.  
Function of the reticulo-endothelial system in removal  
of emulsified fat given intravenously.  
Am. J. Physiol. 177, 90 (1954)

145. WADDELL, W.R., GEYER, R.P., OLSEN, F.R., ANDRUS, S.B.  
und STARE, F.J.  
Clinical experience with intravenous infusions of  
emulsified fat.  
J. Lab. Clin. Med. 45, 697 (1955)
146. WADDELL, W.R., GEYER, R.P., OLSEN, F.R. und STARE, F.J.  
Clinical observations on the use of nonphosphatide  
(Pluronic) fat emulsions.  
Metabolism 6, 815 (1957)
147. WATKIN, D.K.  
Clinical, chemical, hematologic and anatomic changes  
accompanying repeated intravenous administration of  
fat emulsion to man.  
Metabolism 6, 785 (1957)
148. WERR, J.A. und PRESTON, F.W.  
Effect of an intravenous fat emulsion on blood  
coagulation.  
Arch. Surg. 79, 213 (1959)
149. WOERNER, C.A.  
Cytological distribution of fat injected intravenously  
into guinea pigs.  
Anat. Rec. 104, 61 (1949)
150. WRETTLIND, A.  
Possibility of adequate parenteral nutrition.  
Nord. Med. 53, 1013 (1955)
151. WRETTLIND, A.  
Grundlagen für intravenöse Ernährung mit Fettemulsionen:  
Pharmakologische Wirkung von Triglyceriden.  
Vortrag in Mainz am 30.3.1962
152. YAMAKAWA, S. und NOMURA, T.  
Jikken Iho 523 (1928)
153. YAMAKAWA, S. und NOMURA, T.  
Jikken Iho 533 (1928)
154. YAMAKAWA, S., NOMURA, T. und FUJINAGA, J.  
Tohoku J. Exper. Med. 14, 265 (1929)
155. ZÖLLNER, N.  
Die Verwendung von Fettemulsionen bei der parenteralen  
Ernährung.  
Wiss. Veröffentlich. d. Dt. Ges. f. Ernährung 11 (1963)
156. ZÖLLNER, N. und FRINGS, H.D.  
Über den Einfluss von Heparin auf die Verwertung von  
Nahrungsfett.  
Z. Exper. Med. 127, 578 (1956)

## Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel  
"PARENTERALE FETTERNÄHRUNG IN DER GEBURTSHILFE.  
UNTERSUCHUNGEN AN DER PLAZENTA NACH INTRAVENÖSER FETTINFUSION UNTER DER GEBURT", in der Universitäts-Frauenklinik Frankfurt/Main unter der Leitung von Prof. Dr. O. Käser mit Unterstützung durch Prof. Dr. L. Heller ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, den 1. Juni 1965

*Josef Wagner*

Herrn Professor Dr. L. Heller danke  
ich für die Überlassung des Themas,  
für die Hilfe und Führung durch die-  
se Arbeit, sowie für viele darüber  
hinausgehende Anregungen zu meinem  
Studium.

## L e b e n s l a u f =====

Ich, Hanjörg Mager, wurde am 7. Februar 1940 als Sohn des Pfarrers Georg Mager und seiner Frau Berta, geb. Schmidt, in Darmstadt geboren.

Vom Herbst 1946 bis Ostern 1950 besuchte ich die Volksschule in Reichenbach/Odenwald. Danach absolvierte ich das humanistische Gymnasium in Bensheim/Bergstr. und bestand dort am 26. Februar 1959 die Reifeprüfung.

Mein Medizinstudium begann ich dann an der Justus Liebig Universität in Giessen, wo ich am 5. Mai 1960 das Vorphysikum mit "gut" und am 28. Juli 1961 das Physikum mit "sehr gut" ablegte.

Im Wintersemester 1961/62 setzte ich das Studium in München an der Ludwig Maximilians Universität fort, und im Sommersemester 1962 studierte ich an der Julius Maximilians Universität in Würzburg.

Anschliessend besuchte ich die Johann Wolfgang Goethe Universität in Frankfurt und meldete mich im Sommer 1964 zur ärztlichen Prüfung, die ich am 25. Februar 1965 mit "sehr gut" bestanden habe.

Am 19. März 1965 habe ich Fräulein Gunda Kluge aus Bensheim geheiratet.

Seit 1. April 1965 bin ich als Medizinalassistent auf der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Jugenheim angestellt und wohne in Bensheim-Auerbach, Hermann-Löns-Str. 12

# Verzeichnis meiner akademischen Lehrer:

Altmann (Innere Medizin), Altmann (Pathologie), Amelung (Naturheilkunde), Ankel (Zoologie, Genetik), Artelt (Medizingeschichte), Bodechtel (Innere Medizin), Cain (Pathologie), Christ (Innere Medizin), Degkwitz (Neurologie u. Psychiatrie), Denffer (Botanik), Eyer (Hygiene), Frey (Innere Medizin), Frick (Anatomie), Geissendörfer (Chirurgie), Gerchow (Gerichtsmedizin), Grill (Chirurgie), Grüner (Gerichtsmedizin), Güntz (Orthopädie), Hanle (Physik), Haunfelder (Zahnheilkunde), Heinecker (Innere Medizin), Heintz (Innere Medizin), Heller (Gynäkologie), Herrmann (Dermatologie), Herzberg (Hygiene), Hirsch (Chirurgie), Hoff (Innere Medizin), Holtz (Pharmakologie), Käser (Gynäkologie), Kley (HNO-Heilkunde), Kröhnke (Chemie), Kulenkampff (Neurologie u. Psychiatrie), Landes (Dermatologie), Leonhardi (Dermatologie), Lieb (Augenheilkunde), Luff (Gerichtsmedizin), Martin (Innere Medizin), Mittermaier (HNO-Heilkunde), Neumann (Pharmakologie), Otto (Augenheilkunde), Reichling (Augenheilkunde), Rollhäuser (Anatomie), Rotter (Pathologie), Schautz (Chirurgie), Schink (Chirurgie), Schneider (Anatomie), Schoberth (Orthopädie), Schuchardt (Anatomie), Schwalm (Gynäkologie), Schwenger (Gynäkologie), Semm (Gynäkologie), Sonnenschein (Hygiene), Stark (Anatomie), Staudinger (Physiologische Chemie), Strnad (Röntgendiagnostik), Thauer (Physiologie), Thiel (Augenheilkunde), Ungeheuer (Chirurgie), Wachsmuth (Chirurgie), Weisse (Kinderklinik), Westermann (Pharmakologie), Wollheim (Innere Medizin), Zenker (Chirurgie), Zimmermann (Pathologie), Zutt (Neurologie u. Psychiatrie).





